



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année: 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Les maladies héréditaires du métabolisme et leurs manifestations
psychiatriques

Présentée et soutenue publiquement le 13 avril 2015

Au pôle recherche

Par Marielle ISTER-SALOME

Jury

Président : Monsieur le Professeur Francis LECLERC

Assesseurs : Monsieur le Professeur Renaud JARDRI

Monsieur le Docteur Jean-Marie CUISSET

Madame le Docteur Anne-Frédérique DESSEIN

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Dries DOBBELAERE

Liste des abréviations

CbS = cystathionine beta-synthase

MTHFR = méthylène-tétrahydrofolate réductase

MPS = mucopolysaccharidoses

SSADH = Semi-aldéhyde succinique Déshydrogénase

SLO = Smith-lemli-opitz

MELAS = Myopathie mitochondriale, Encéphalopathie, Acidose Lactique, pseudo-épisodes vasculaires cérébraux ou « Stroke-like »

THADA = troubles attentionnels avec déficit de l'attention

IV = intra-veineux

TOC = troubles obsessionnels compulsifs

CBLC = déficit en cobalamine C

PAI = porphyrie aiguë intermittente

PBG-D = porphobilinogène désaminase

ALA = acide delta aminolévulinique

PBG = porphobilinogène

LDL = lipoprotéine de basse densité

NPC = Niemann-Pick type C

HMG-CoA = hydroxy-méthyl-glutaryl-coenzyme A

SNC = système nerveux central

GAMT = guanidinoacétate méthyltransférase

AGAT = arginine glycine amidinotransférase

ISTER-SALOME Marielle

IRM = imagerie par résonance magnétique

alpha-gal A = alpha galactosidase A

GM2 = Ganglioside monosialic 2

NFS = numération de formule sanguine

CLN = céréoïde lipofuscinose neuronale

IDS = iduronate 2-sulfatase

DS = dermatane-sulfate

HS = héparane sulfate

HPRT = hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransférase

LCR = liquide céphalo-rachidien

ATP = adénosine triphosphate

CHRU = Centre Hospitalier Régional et Universitaire

FR2SM = Fédération régionale de recherche en santé mentale

OCT = ornithine transcarbamylyase

CMP = centre médico-psychologique

MHM = maladies héréditaires du métabolisme

MCAD = déficit en Acyl-Co-enzyme A déshydrogénase des acides gras à chaînes moyenne

Table des matières

Résumé.....	15
I. <u>Introduction</u>	17
II. <u>Généralités</u>	20
A. Les maladies héréditaires du métabolisme traitables.....	20
i. Les troubles du cycle de l'urée.....	20
ii. L'intolérance aux protéines dibasiques avec lysinurie.....	21
iii. La maladie de Wilson.....	21
iv. L'homocystinurie.....	22
➤ L'homocystinurie par déficit en cystathionine beta-synthase.....	22
➤ L'homocystinurie par déficit en MTHFR.....	23
➤ L'homocystinurie par troubles du transport de la cobalamine.....	24
v. Les porphyries.....	24
➤ La porphyrie aigue intermittente.....	24
vi. La maladie de Niemann-Pick de type C.....	26
vii. La xanthomatose cérébrotendineuse.....	27
viii. L'adrénoleucodystrophie.....	27
ix. Les déficits primitifs de synthèse et de transport de la créatine.....	28
x. L'acidémie propionique.....	29
xi. La maladie de Fabry.....	29
B. Les maladies héréditaires du métabolisme non traitables.....	30
i. La leucodystrophie métachromatique.....	30
ii. La gangliosidose à GM2.....	31
iii. L'α-mannosidase.....	31
iv. La β-mannosidase.....	32
v. La céréoïde lipofuscinose de type 3.....	33
vi. Les mucopolysaccharidoses.....	34
➤ La MPS de type II (Hunter).....	34
➤ La MPS de type III (Sanfilippo).....	35
vii. Le syndrome de Lesch-Nyhan.....	35
viii. Le déficit en monoamine oxydase.....	36

ix.	Le syndrome de Hartnup.....	36
x.	L'hyperglycinémie sans cétose.....	37
xi.	La maladie de Lafora.....	37
xii.	Le déficit en SSADH.....	38
xiii.	Le syndrome de Smith-Lemli-Opitz.....	38
xiv.	L'aspartylglucosaminurie.....	39
xv.	Les cytopathies mitochondriales.....	40
	➤ Le syndrome MELAS.....	40
	➤ Le syndrome de Wolfram.....	41
xvi.	L'hyperprolinémie.....	42
III.	<u>Matériels et méthodes</u>	43
A.	Objectifs.....	43
	i. Objectif principal.....	43
	ii. Objectif secondaire.....	43
B.	Méthodes.....	43
	i. Méthodologie de l'étude descriptive.....	43
	ii. Population.....	43
	iii. Critères d'évaluation.....	44
	iv. Méthodologie de l'enquête auprès des psychiatres.....	45
C.	Analyses statistiques.....	46
IV.	<u>Résultats</u>	47
A.	Etude descriptive.....	47
	i. Description de la population.....	47
	ii. Proportion des symptômes psychiatriques.....	73
	iii. Description des symptômes psychiatriques.....	73
	iv. Cas particuliers.....	75
B.	Enquête auprès des psychiatres.....	76
	i. Description de la population.....	76
	ii. Signes évocateurs d'une maladie héréditaire du métabolisme.....	77
	iii. Démarche réalisée en cas de suspicion d'une maladie métabolique..	78
	iv. Maladies métaboliques présentant des symptômes psychiatriques....	79
	v. Cas rapportés.....	80
V.	<u>Discussion</u>	81
A.	Les enjeux du diagnostic des maladies héréditaires du métabolisme.....	81

B. Les symptômes psychiatriques dans les maladies métaboliques.....	81
C. La prise en charge psychologique et psychiatrique des patients atteints.....	83
D. Le dépistage des maladies métaboliques.....	84
E. Les connaissances des psychiatres sur les maladies métaboliques.....	85
F. Les signes évocateurs des maladies héréditaires du métabolisme.....	86
G. Les algorithmes de diagnostic.....	87
H. La physiopathologie des symptômes psychiatriques dans les maladies métaboliques.....	92
VI. <u>Conclusion</u>	95
VII. <u>Références bibliographiques</u>	96
VIII. <u>Annexes</u>	115

Résumé

Contexte :

Un diagnostic précoce de maladie métabolique traitable permet une stabilisation voire une régression de la maladie. Les symptômes psychiatriques peuvent être un mode d'entrée dans ces maladies métaboliques, et peuvent rester isolés pendant plusieurs années. L'objectif principal de cette étude était de présenter les caractéristiques des symptômes psychiatriques dans notre cohorte de maladies héréditaires du métabolisme.

Méthode :

Le recueil des données psychiatriques était réalisé à partir des patients nés de 1994 à 2010, suivis ou ayant été suivis au CHRU de Lille (au sein du Centre de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme de l'enfant et de l'adulte) pour une maladie métabolique susceptible de présenter des symptômes psychiatriques. De plus, une enquête d'évaluation des connaissances et des pratiques des psychiatres de la région était réalisée.

Résultats :

Soixante-deux patients ont été inclus dans l'étude. Trente-six sur 62 des patients (58%) présentaient des symptômes psychiatriques. Chez 11 patients sur 35, les symptômes psychiatriques étaient primitifs, c'est-à-dire qu'ils précédaient les symptômes organiques. Chez 42,9%, ces symptômes précédaient le diagnostic de la pathologie métabolique. Les troubles du comportement étaient notés dans 80,5% des cas, des traits autistiques dans 25,7%, un syndrome dépressif dans 20% des cas. Les signes d'atypies devant faire évoquer une maladie métabolique étaient connus des psychiatres entre 19,7% et 78,7% selon le critère. Les maladies métaboliques les mieux connues des psychiatres étaient la maladie de Wilson (91,8%), la maladie de Niemann-Pick type C (73,8%). Les autres pathologies restaient moins connues, entre 47,5% et 14,7% de bonnes réponses.

Conclusion :

Les symptômes psychiatriques font partie intégrante du tableau clinique de certaines pathologies métaboliques. Ainsi, ils doivent amener, comme n'importe quels autres symptômes, une démarche étiologique spécifique, adaptée. Ils peuvent conduire à un diagnostic précoce de la maladie, une prise en charge spécifique, avec l'objectif d'éviter la survenue des complications.

I. Introduction

Le retard diagnostique dans les maladies héréditaires du métabolisme peut être à l'origine de séquelles, en particulier neurologiques, ou de décès. Les symptômes psychiatriques peuvent être un mode d'entrée dans la maladie, et peuvent rester isolés pendant plusieurs années (1,2). Une meilleure connaissance des maladies héréditaires du métabolisme par les praticiens permettrait une détection rapide, et donc un traitement précoce permettant de prévenir les complications de la maladie, de ralentir ou d'inverser une évolution déficitaire sur le plan neurologique (2,3). Par ailleurs, leur diagnostic permettrait également de proposer un conseil génétique à la famille, et de dépister la fratrie.

Les maladies héréditaires du métabolisme sont définies comme des pathologies ayant en commun le déficit de fonctionnement d'une (ou plusieurs) enzyme(s), par mutation d'un (ou plusieurs) gène(s), entraînant une accumulation de substrat(s) en amont et/ou une carence de produit(s) en aval, ayant un retentissement sur l'organisme (4). Malgré le caractère héréditaire de ces pathologies, elles peuvent s'exprimer au bout de plusieurs années, voire à l'âge adulte. D'où l'importance qu'elles soient connues des pédiatres, des pédopsychiatres, mais aussi de la médecine adulte.

Ces maladies sont individuellement très rares (de l'ordre de 1/5000 à 1/500 000). Elles sont cependant nombreuses : environ 500 actuellement identifiées sur les 4000 à 6000 potentielles (estimées sur le nombre de gènes codant pour des enzymes et transporteurs métaboliques) (5). L'incidence des maladies héréditaires du métabolisme connues est d'environ 1 naissance sur 500 à 1000 (6). Cette prévalence étant augmentée en cas de symptômes psychiatriques, elle devient non négligeable.

Les maladies métaboliques sont regroupées en 3 groupes : les maladies par « intoxication », les maladies par déficit énergétique, et les maladies par déficit de la synthèse ou du catabolisme des molécules complexes. Le premier groupe inclut les maladies qui entraînent une intoxication aiguë ou progressive, par l'accumulation de composés toxiques en amont d'un bloc enzymatique. Le second groupe des

maladies par déficit énergétique atteignent le mécanisme cytoplasmique ou mitochondriale et impliquent les organes à fortes consommations énergétiques (muscle, cœur, foie, cerveau, rein...). Le 3eme groupe intègre les maladies responsables d'un déficit de la synthèse ou du catabolisme des molécules complexes (5).

Parmi ces maladies métaboliques, une trentaine sont répertoriées dans la littérature comme pouvant donner des symptômes psychiatriques chez l'enfant et l'adolescent.

Les maladies métaboliques traitables, à expression psychiatrique, sont les troubles du cycle de l'urée (2,3,7–18), l'intolérance aux protéines dibasiques avec lysinurie (19), la maladie de Wilson (1,2,15,17,18,20–23), l'homocystinurie (2,3,15–18,24–26), les porphyries (1–3,15–18,27–31), la maladie de Niemann-Pick de type C (2–4,15–18,32–40), la xanthomatose cérébrotendineuse (2,3,15–18,39,41,42), l'adrénoleucodystrophie (2,3,16,18,39,43), les déficits primitifs de synthèse et de transport de la créatine (2,16,44,45), l'acidémie propionique (44,46,47), et la maladie de Fabry (2,3,39,48–50).

La phénylcétonurie (1,3), la leucinose (3), la galactosémie (51) et la maladie de Gaucher (52) sont reconnues comme des maladies métaboliques à expression psychiatrique, mais leurs symptômes psychiatriques ne surviennent qu'après le diagnostic de la maladie métabolique (d'autant plus dans le cadre de la phénylcétonurie qui a un dépistage néonatal systématique en France), elles ne seront pas décrites et prises en compte dans cette étude.

Concernant les maladies métaboliques, à expression pédopsychiatrique, non ou peu traitables (traitement uniquement symptomatique), nous trouvons la leucodystrophie métachromatique (1–3,16,18,39,53), la gangliosidose à GM2 (2,3,16,18,39,54,55), l' α -mannosidase (2,3,16,56), la β -mannosidase (2,16,57), la céréoïde lipofuscinose de type 3 (2,3,18,58,59), les mucopolysaccharidoses (2,18,44,60), le syndrome de Lesch-Nyhan (13,61), le déficit en monoamine oxydase (2,16,62,63), le syndrome d'Hartnup (18,64), l'hyperglycinémie sans cétose (2,65), la maladie de Lafora (18), le déficit en SSADH (2,44,66), le syndrome de Smith-Lemli-

Opitz (44,67–69), l'aspartylglucosaminurie (18), les cytopathies mitochondriales (44,70–74), et l'hyperprolinémie (75).

L'objectif principal de cette étude était de présenter les caractéristiques des symptômes psychiatriques dans notre cohorte de maladies héréditaires du métabolisme.

L'objectif secondaire était d'évaluer les connaissances et les pratiques des psychiatres du Nord-Pas-de-Calais concernant les maladies métaboliques.

II. Généralités

A. Les maladies héréditaires du métabolisme traitables

i. Les troubles du cycle de l'urée

Le cycle de l'urée est un processus métabolique d'élimination/détoxification de l'azote. Six enzymes sont mises en jeu : la carbamylphosphate synthétase I, la N-acétylglutamate synthétase, l'ornithine transcarbamylase, l'argininosuccinate synthétase, l'argininosuccinate lyase, et l'arginase I. Un déficit de l'une de ces enzymes aboutit à l'accumulation d'azote sous forme d'ammoniaque. L'incidence est estimée à 1/8000 (76). Elles sont de transmission autosomique récessive, sauf pour le déficit en ornithine transcarbamylase qui est de transmission gonosomique récessive, soit liée à l'X (mais 17% des patientes porteuses de la mutation peuvent être symptomatiques (77)). Si le déficit enzymatique est complet, la maladie se déclare en période néonatale, avec nausées, vomissements, léthargie, coma, convulsions. Si le déficit enzymatique est partiel, les symptômes peuvent débuter dans l'enfance ou à l'âge adulte. Le tableau clinique associe des symptômes digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, stagnation pondérale), neurologiques (céphalées, hypotonie, convulsions, état confusionnel ou comateux, retard des acquisitions, spasticité ou ataxie), et psychiatriques. Il peut s'agir de confusion (7), d'hallucinations, de délires, d'états psychotiques aigus (8), d'agitation, d'agressivité, de dépression (9), de troubles attentionnels avec déficit de l'attention (THADA)(10–12), de syndrome autistique (13), ou de troubles de la personnalité (14). Sur une cohorte de 92 enfants atteints, 1% était autisme, 15% présentaient un THADA, 43% avaient un retard mental avant le diagnostic (78). Ces symptômes sont souvent résistants aux traitements habituels (79). Les facteurs déclenchants retrouvés sont les épisodes d'hypercatabolisme (fièvre, exercice physique intense, jeûne, chirurgie), une charge élevée en protéines (11), un traitement par valproate de sodium ou corticoïdes (2), la grossesse ou le post-partum (8). Parfois les patients présentent spontanément une restriction protéique, voire une anorexie (80). La clé du diagnostic est le dosage de l'ammoniémie, associée à une chromatographie des acides aminés sanguins, et le dosage de l'acide orotique urinaire. Le traitement consiste en un régime restreint en protéines, des épurateurs

(benzoate de sodium, Ammonul® ou Ammonaps®) et une supplémentation spécifique en acides aminés (76). En urgence, des apports sucrés IV à fortes doses, un arrêt total des apports protidiques, la mise en place d'épurateurs, de stimulateurs du cycle (carbaglu®), et d'une supplémentation en arginine, sont nécessaires. En cas de signes de gravité, une épuration extra-rénale par hémodialyse est justifiée (5).

ii. L'intolérance aux protéines dibasiques avec lysinurie

L'anomalie métabolique entraîne une augmentation de l'excrétion rénale et une réduction de l'absorption intestinale des acides aminés dibasiques (arginine, ornithine, lysine), ainsi qu'une acidurie orotique. L'arginine et l'ornithine étant des intermédiaires du cycle de l'urée, leurs carences entraînent un déficit du cycle de l'urée avec hyperammoniémie. D'origine génétique, elle se rencontre principalement en Italie et en Finlande où sa prévalence est de 1/60 000 (81). Les patients atteints peuvent présenter des vomissements, une diarrhée, un retard staturo-pondéral, une hépato-splénomégalie, des anomalies de la moelle osseuse, une ostéopénie, des épisodes de coma hyperammonémique avec ses implications psychiatriques possibles (confusion, hallucinations, agitation, irritabilité, agressivité, délire, état psychotique aigu) (19), un déficit intellectuel, une altération de la réponse immunitaire, une atteinte rénale et pulmonaire (81). Les facteurs déclenchants retrouvés sont les épisodes d'hypercatabolisme (fièvre, exercice physique intense, jeûne, chirurgie), une charge élevée en protéines (82). La maladie se transmet sur le mode autosomique récessif. Le diagnostic repose sur une augmentation de l'excrétion urinaire et une diminution de la concentration plasmatique en lysine, arginine et ornithine. Le traitement consiste en un régime pauvre en protéines et en une supplémentation en lysine, ornithine et citrulline (83).

iii. La maladie de Wilson

C'est une maladie génétique autosomique récessive caractérisée par une accumulation toxique de cuivre essentiellement dans le foie et le système nerveux central. Sa prévalence est estimée à 6/100 000 (20). Les patients atteints ont des formes hépatiques, neurologiques (syndrome dystonique, syndrome parkinsonien),

psychiatriques, associées à une asthénie et/ou des arthralgies. Ces signes psychiatriques sont présents chez 2/3 des patients initialement, et 1/3 a déjà reçu un traitement psychotrope avant le diagnostic, sur la cohorte de 42 patients présentés par akil (20)(dont 10% des patients étaient des enfants). Zimbrea (21) a réalisé une revue de la littérature des cas de maladie de Wilson avec atteinte psychiatrique, avec près de 50% d'enfants, et rapporte la psychose comme symptômes psychiatrique le plus fréquent (36%), la dépression (22.2%), puis les troubles de la personnalité (8.3%). Les autres symptômes sont l'irritabilité, l'agressivité, l'hypersexualité, l'anxiété, les troubles affectifs, les hallucinations, la catatonie, la toxicomanie et l'alcoolisme (18,20–22). Les signes neurologiques peuvent s'aggraver sous neuroleptiques (84). L'examen ophtalmologique peut mettre en évidence un anneau de Kayser-Fleischer. Le diagnostic repose sur le dosage de la cuprurie (élevée), cuprémie (élevée) et céruloplasmine (basse). Un dépistage par le dosage isolé en céruloplasmine est possible, chez des patients présentant des symptômes neurologiques, psychiatriques ou hépatiques, mais nécessite une confirmation par les autres marqueurs pour le diagnostic (bonne sensibilité, mais spécificité insuffisante de la céruloplasmine seule) (85). Son traitement, efficace, est basé sur l'utilisation de chélateurs de cuivre (D-penicillamine) et/ou des sels de zinc (86).

iv. L'homocystinurie

➤ L'homocystinurie par déficit en cystathionine beta-synthase (CbS)

Selon les données des pays où le dépistage néonatal existe, le taux de détection du déficit en CbS est de 1/344 000. Plus récemment, un dépistage fondé sur la recherche des mutations de CbS a rapporté des incidences allant jusqu'à 1/20 000 (87). Il s'agit d'une maladie autosomique récessive. Elle est caractérisée par un syndrome Marfan-like (avec atteinte des yeux et du squelette), une atteinte du système vasculaire (risque thrombotique accru), et du système nerveux central (avec déficit intellectuel, épilepsie, accidents vasculaires cérébraux) (16). Les symptômes psychiatriques sont présents dans 51% des cas (25): troubles du comportement (17%) (agressivité, hyperactivité, désinhibition, alcoolisme, toxicomanies)(24), dépression (10%), troubles de la personnalité (19%), délires, paranoïa, hallucinations

(24), troubles obsessionnels compulsifs (TOC) (5%), et troubles du spectre de la schizophrénie plus rarement (25). Les troubles du comportement sont d'autant plus fréquents en cas de présence d'une déficience mentale. Le diagnostic clinique du déficit en CbS est confirmé par l'analyse des acides aminés sanguins (incluant le dosage de l'homocystéine totale), par la diminution de l'activité enzymatique de CbS ou par la recherche des mutations de CbS. Le traitement est basé, pour les personnes sensibles à la pyridoxine, sur la pyridoxine associée à des suppléments en acide folique et en vitamine B12. Chez les personnes ne répondant pas à la pyridoxine, le traitement recommandé est un régime pauvre en méthionine et enrichi en cystine, combiné avec des suppléments en pyridoxine, acide folique et vitamine B12. La bétaine anhydre peut être utilisée en complément du régime.

➤ L'homocystinurie par déficit en MTHFR
(méthylènetétrahydrofolate réductase)

Cette maladie est de transmission récessive autosomique, sa prévalence est inconnue. L'affection débute en général dans la première année de la vie, marquée par des signes neurologiques sévères, des apnées récurrentes, une microcéphalie, des convulsions. L'affection peut débuter dans l'enfance voire à l'adolescence et à l'âge adulte par une régression mentale, des troubles de l'équilibre et surtout des troubles du comportement, une schizophrénie, des hallucinations visuelles ou auditives, un délire, une confusion ou une dépression (2). Sur le plan neurologique, il peut exister aussi une dégénérescence subaigüe de la moelle, des neuropathies périphériques, une paraplégie, un syndrome pyramidal ou cérébelleux. Les facteurs déclenchants rapportés sont les périodes d'hypercatabolisme, une chirurgie (2) ou un régime hyperprotidique. Le diagnostic suspecté sur la chromatographie des acides aminés et le dosage de l'homocystéine plasmatique totale, ainsi que sur l'abaissement des taux de méthylènetétrahydrofolate plasmatique, est confirmé par le dosage enzymatique sur lymphocytes. Le traitement, d'autant plus efficace que précoce, repose sur l'administration de fortes doses de bétaine, associées à une supplémentation en méthionine, en pyridoxine, vitamine B12, acide folique et/ou acide folinique (63,87).

➤ L'homocystinurie par troubles du transport de la cobalamine

Elle est également appelée acidémie méthylmalonique avec homocystinurie. C'est une maladie génétique, autosomique récessive, dont l'incidence a été évaluée (par un programme de dépistage aux Etats-Unis) à 1/67000 naissances par an (88). Le CBLC (lié à un défaut de la cobalamine réductase cytoplasmique), seule forme fréquente, se présente soit dans la période néonatale par un coma acidotique, une hypotonie, microcéphalie, des convulsions et une anémie mégalo-blastique avec leucopénie; soit comme une défaillance multi-systémique avec myocardopathie, rétinopathie et syndrome hémolytique et urémique; soit plus tardivement dans l'enfance ou l'adolescence avec des manifestations psychiatriques (hallucinations visuelles et auditives, délires, troubles du comportement, confusion, dépression, léthargie) (2,26), ou un tableau de dégénérescence subaiguë combinée de la moelle. Le diagnostic suspecté sur la chromatographie des acides aminés et des acides organiques, est confirmé par l'étude sur fibroblastes des groupes de complémentation cobalamine. Le traitement repose sur la restriction protéique modérée et sur l'administration intramusculaire d'hydroxycobalamine associée à la bétaine et à l'acide folique (26).

v. Les porphyries

Trois formes de porphyries peuvent être à l'origine de symptômes psychiatriques : la porphyrie aigue intermittente (forme la plus fréquente), la coproporphyrine héréditaire et la porphyrie variegata (27).

➤ La porphyrie aiguë intermittente

La PAI est due à un déficit en porphobilinogène désaminase (PBG-D ; troisième enzyme de la chaîne de biosynthèse de l'hème) qui entraîne une accumulation de précurseurs des porphyrines dans le foie (acide delta aminolévulinique, ALA et porphobilinogène, PBG). La transmission est autosomique, dominante et de pénétrance faible et variable (80% sont asymptomatiques (89)). La prévalence des formes symptomatiques en Europe est de l'ordre de 1/75 000 (90).

Deux études : Tishler (28), et McEwin (29), ont respectivement retrouvés une prévalence de 210/100 000 (8 cas sur 3867 patients) et de 450/100 000 (8 cas/1774 patients) sur des patients adultes hospitalisés en psychiatrie, ayant bénéficié d'un dépistage systématique au cours de leur hospitalisation. En général, la maladie se manifeste après la puberté et affecte préférentiellement les femmes (80 % des cas). Les patients souffrent de crises neuro-viscérales intermittentes qui peuvent durer plusieurs jours et se répéter sur plusieurs semaines. Elles se manifestent par des douleurs abdominales très intenses, avec nausées, vomissements, constipation, associées des troubles neurologiques et/ou des troubles psychiques. Les troubles psychiques, fréquents dans 24 à 70% des séries adultes (91,92), sont variables : délires, psychoses et dépression étant les manifestations les plus communes (15). Il est décrit aussi une irritabilité, une émotivité, des phobies, et plus rarement, des hallucinations auditives ou visuelles, une schizophrénie, une catatonie, une confusion mentale, ou une hyperactivité (16,27,30,31,93). Des personnalités histrioniques sont également fréquemment associées à la porphyrie aiguë intermittente (30). Les manifestations neurologiques peuvent affecter aussi bien le système nerveux central que périphérique (parésies, neuropathies sensitivomotrices progressives, paralysie flasque ascendante des membres, convulsions, troubles dysautonomiques). Les crises peuvent être déclenchées par des facteurs exogènes (médicaments porphyrinogéniques (30), alcool, infections, régime hypocalorique, stress) et/ou endogènes (hormonaux avec un risque majoré de décompensation en phase lutéale du cycle menstruel). La constatation d'urines rosées ou rouges après exposition à la lumière est évocatrice de la maladie. Le diagnostic est posé à partir de la mise en évidence de concentrations élevées en PBG et ALA dans les urines et d'une activité PBG-D résiduelle de moins de 50 % dans les globules rouges (mais pas toujours retrouvée lors les crises, d'où la nécessité de refaire les dosages au cours d'un nouvel épisode) (27,94). L'identification d'une mutation causale du gène HMBS permet d'affirmer le diagnostic. Lorsqu'une crise aiguë est confirmée, son traitement par injection d'hémine humaine et/ou par perfusion d'hydrates de carbone, avec réhydratation IV, devient une urgence thérapeutique, avec suppression du ou des facteurs déclenchants, et la prévention de leurs récives (94).

vi. La maladie de Niemann-Pick type C

C'est une lipidose lysosomale complexe. La lésion cellulaire caractéristique est représentée par une anomalie du transport intracellulaire du cholestérol exogène (LDL), avec accumulation lysosomale de cholestérol non estérifié. La prévalence à la naissance est estimée à environ 1/100 000. La période néonatale est marquée dans 40% des cas par une hépato-splénomégalie associée à un ictère cholestatique prolongé qui généralement régresse spontanément. La découverte chez l'enfant d'une hépato- et/ou splénomégalie est un signe très fréquent (90%), qui peut rester isolé pendant une période très variable, précédant l'apparition d'une symptomatologie neurologique dont l'âge de début et l'évolution vont déterminer la sévérité de la maladie (35). Les signes neurologiques typiques (18)(Trifiletti 99) sont l'ataxie cérébelleuse (83% selon Graver (32)), la dysarthrie, la cataplexie (10-20% selon Turnacioglu (12)), la dystonie, l'ophtalmoplégie supranucléaire de la verticalité (81% selon Graver (32)), la comitialité (51%), et souvent une démence progressive (87% présentent des difficultés scolaires selon Graver (32)), avec un début entre 3 et 15 ans (formes infantiles tardives et juvéniles, 60-70% des cas) ou plus tardif (forme adulte, 10% des cas, avec troubles psychiatriques plus fréquents) (39,95). La symptomatologie psychiatrique est fréquente (38.5% dans les formes de l'adulte jeune (40), parfois inaugurale et isolée pendant plusieurs années (4,33), évoluant progressivement, ou par accès. Elle est représentée par des troubles du comportement, un autisme, des TOC, un THADA, une psychose, une dépression, des troubles bipolaires, des hallucinations, des délires et syndromes schizophréniques (25 %) (2,16,33,35,36,38,96). La résistance aux traitements psychotropes est reconnue (38). L'évolution est marquée par une aggravation des signes neurologiques. La maladie se transmet sur le mode autosomique récessif. Le diagnostic est posé après le « test à la filipine » dans des fibroblastes en culture. Une analyse moléculaire par la recherche du gène NPC1 (95% des patients) ou 2, doit y être associée (35). Les autres outils diagnostics proposés sont le dosage de l'oxysterol (sensibilité de 100%, spécificité de 75% selon Bauer(37)), ou de certains spingolipides (glucosylsphingosine, sphingosyl-phosphocholine), mais des études complémentaires de validation sont nécessaires. Un traitement par Zavesca® permet de ralentir, voire de stabiliser, l'atteinte neurologique (4,35,97).

vii. La xanthomathose cérébrotendineuse

La prévalence est estimée à environ 1/50 000 chez les Caucasiens (orphanet prevalence). C'est une maladie autosomique récessive. Une cholestase néonatale ou une diarrhée chronique depuis la petite enfance peuvent révéler la maladie. Dans 75 % des cas, la cataracte est le premier signe, apparaissant souvent dans l'enfance avec, parfois, une cholestase et une atteinte hépatique. Les xanthomes du tendon d'Achille et d'autres tendons peuvent apparaître dans la 2ème ou 3ème décennie de vie. Un déficit intellectuel peut apparaître pendant l'enfance. L'atteinte neurologique progressive apparaît chez l'adolescent ou l'adulte jeune : démence, troubles psychiatriques, signes pyramidaux et/ou cérébelleux, épilepsie et neuropathie (39). Des symptômes neuropsychiatriques : modifications du comportement avec irritabilité, agressivité et agitation (18), hallucinations, syndromes schizophréniques, psychoses, catatonie, THADA (16,98), dépression, peuvent être au premier plan (16,18,41,42,98). Une revue de la littérature par Fraidakis (41), montre une incidence de 12.7% de troubles psychiatriques : 5,6% de troubles de la personnalité et du comportement, 2,3% de désordres de l'humeur et de l'affectivité, 1,2% de psychoses. Les formes psychiatriques pures sont plus fréquentes en pédiatrie (41). Le diagnostic est posé par le dosage du cholestanol sanguin, éventuellement complété par la génétique moléculaire. La prise en charge de première intention repose sur le traitement substitutif par acide chénodésoxycholique (42,99), associés ou non avec les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (63).

viii. L'adrénoleucodystrophie

C'est une maladie peroxysomale résultant en une démyélinisation cérébrale, une dysfonction axonale de la moelle épinière, une insuffisance surrénale périphérique (avec mélanodermie) et une insuffisance testiculaire dans certains cas. Sa prévalence est estimée à 1/20 000 (18). C'est une pathologie liée à l'X (transmission gonosomique récessive). Les formes cérébrales de l'enfant (45% des cas) atteignent des garçons entre 5 et 12 ans et se manifestent d'abord par des déficits cognitifs modérés puis, avec l'aggravation de l'atteinte démyélinisante du SNC, par une diminution de l'acuité visuelle, une surdité centrale, une ataxie

cérébelleuse, une hémiplégie, des convulsions et une démence. La forme de l'adolescent et de l'adulte, est caractérisée par l'apparition d'une démence, d'une paraparésie spastique, de troubles de l'équilibre, de convulsions, de troubles vésico-sphinctériens (39), d'une surdité, d'une cécité, et de symptômes psychiatriques dans 39% des cas (17% des patients ont des symptômes psychiatriques isolés selon Kitchin (43)). Les troubles psychiatriques rapportés sont des manies, dépressions, hallucinations et syndromes schizophréniques, troubles du comportement, ou hyperactivité (18,100). Le diagnostic clinique est confirmé par la mise en évidence de l'augmentation des acides gras à très longues chaînes dans le plasma ou les fibroblastes. Le seul traitement à visée neuropsychiatrique, est la greffe allo-génique de moelle osseuse. Elle permet de stabiliser voire même de corriger les lésions de démyélinisation des formes cérébrales de l'enfant, lorsque la procédure est proposée à un stade initial de la maladie (101).

ix. Les déficits primitifs de synthèse et de transport de la créatine

La prévalence de cette pathologie est évaluée entre 1/14 000 à 1/400 000. Les déficits en guanidinoacétate méthyltransférase (GAMT), arginine glycine amidinotransférase (AGAT) et récepteur de la créatine (anomalie liée à l'X), sont responsables de retard mental (1% des retards mentaux chez le garçon serait lié à un défaut du récepteur de la créatine (102)). Le retard mental peut être isolé ou associé à un syndrome extrapyramidal, des dystonies, une hypotonie, une épilepsie ou des symptômes psychiatriques. Les symptômes rapportés étaient le plus souvent un comportement autistique (44), puis des troubles du comportement avec hyperactivité, déficit de l'attention, automutilations, anxiété, instabilité émotionnelle, psychose hallucinatoire chronique (45). Les dosages de guanidino-acétate et de créatine dans les urines et le plasma orientent le diagnostic de façon précise. La spectroscopie IRM montre l'absence de pic de créatine, affirmant le diagnostic. Une amélioration de l'état neurologique est observée avec l'administration orale de créatine et un régime pauvre en arginine, glycine dans les déficits en GAMT et AGAT (et supplémentation en ornithine pour le déficit en GAMT) (63). Pour les défauts du transporteur de la créatine, un traitement par créatine, L-arginine et L-glycine montrent une amélioration musculaire, mais pas neuropsychiatrique (103).

x. L'acidémie propionique

L'acidémie propionique est liée à un déficit en propionyl-CoA-carboxylase, elle fait partie du groupe des aciduries organiques classiques. Sa prévalence serait de 1 à 9/1 000 000 (104). C'est une affection transmise sur le mode récessif autosomique. La maladie débute le plus souvent en période néonatale par un coma acido-cétosique avec hyperammoniémie, leuco-thrombopénie et convulsions. Parfois, la maladie commence plus tard par des accès récurrents de coma ou une hypotonie, des troubles digestifs et un déficit intellectuel. Des syndromes autistiques (44,46) et des cas de psychoses avec hallucinations ont été décrits (44,47). Outre les décompensations métaboliques aiguës, les complications principales sont les atteintes du système nerveux (noyaux gris centraux), les myocardopathies et les pancréatites aiguës. Le diagnostic repose sur la chromatographie des acides organiques urinaires et des acyl-carnitines plasmatiques montrant l'acide propionique et ses dérivés caractéristiques. Le traitement, au long cours, repose sur un régime hypoprotidique très strict, la carnitine et des cures alternées d'antibiotiques intestinaux (ex : métronidazole) pour détruire la flore propiogène (104). Le traitement en cas de décompensation aiguë repose sur l'administration de carnitine, une perfusion IV de glucose (apports à 6-8 mg/kg/min) et un arrêt des apports protidiques (105).

xi. La maladie de Fabry

C'est une anomalie du métabolisme des glycosphingolipides due à un déficit en alpha galactosidase A (alpha-gal A) lysosomale qui touche généralement les hommes hémizygotés (pathologie liée à l'X). Sa prévalence est estimée à 1 pour 100 000 individus (106). La maladie se caractérise par des symptômes neurologiques (douleurs aiguës et chroniques, à type de brûlures, et des paresthésies, à type de picotements, des extrémités, apparaissant souvent chez l'enfant de 4 à 10 ans), dermatologiques (angiokératomes), rénaux (protéinurie et insuffisance rénale), cardiovasculaire (cardiomyopathie et arythmie), cochléo-vestibulaires, digestifs (nausées, vomissements) et cérébro-vasculaires (accidents vasculaires cérébraux) (39). Les symptômes psychiatriques, surtout rapportés dans l'évolution de la maladie,

sont dominés par la dépression dans 60% des cas (48), l'anxiété, l'agressivité, des symptômes psychotiques, des troubles de la personnalité (avec des comportements anti-sociaux), ou le THADA (49,50). Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence du déficit en alpha-gal A chez l'homme hémizygoté. Un traitement spécifique de la maladie par enzymothérapie substitutive par l'alpha-gal A recombinante a été développé et des études d'efficacité et de tolérance à long terme sont en cours (107).

B. Les maladies héréditaires du métabolisme non traitables

i. La leucodystrophie métachromatique

C'est une maladie lysosomale, neurodégénérative caractérisée par une accumulation de sulfatides (glycolipides sulfatés, particulièrement les sulfogalactosylcéramides ou sulfogalactocérébrosides) dans le système nerveux, mais aussi dans les reins. Il existe trois formes de la maladie: infantile tardive 60%, juvénile 20-30% et de l'adulte 10-20%. La prévalence est estimée à 1 cas sur 40 000 à 1/170 000 (5). Sa transmission est autosomique récessive. La forme de l'adulte est celle qui peut présenter des symptômes psychiatriques, initiaux dans 53% des cas (53), qui peuvent débiter à l'adolescence, avec symptômes psychotiques dans 50%, défaillance scolaire, troubles de l'humeur, fugues (39), dépression ou catatonie (53). Un syndrome extrapyramidal sévère peut apparaître sous neuroleptiques (39). Par ailleurs, elle peut se manifester par un déclin cognitif, une épilepsie, un syndrome pyramidal, cérébelleux, ou frontal, des neuropathies ou dystonies (39), parfois différés de plusieurs décennies (108). Le diagnostic est affirmé par une diminution de l'activité de l'arylsulfatase A. Actuellement, seule une greffe précoce de moelle osseuse permettrait de stabiliser la maladie (101,109), mais la thérapie enzymatique substitutive est à l'étude (16).

ii. La gangliosidose à GM2

La gangliosidose à GM2 est une maladie lysosomale, neurodégénérative due à un déficit en hexosaminidase, provoquant une accumulation du ganglioside GM2. La prévalence de la maladie est de 1 cas sur 320 000 naissances vivantes, de transmission autosomique récessive (110). Il existe 3 formes selon l'âge de début. La forme infantile (type 1) ne présente pas de signes psychiatriques, avec un décès dans l'enfance. Le type juvénile (type 2) débute entre 2 et 6 ans, se traduit par une ataxie locomotrice, des troubles du comportement et une détérioration intellectuelle, aboutissant à une décérébration et au décès vers l'âge de 15 ans. La forme de l'adulte (type 3) peut débuter vers l'âge de 10 ans mais le diagnostic n'est souvent fait qu'à l'âge adulte. Il existe deux tableaux cliniques chez l'adulte. L'un ressemble à une maladie de Friedreich atypique avec une ataxie spinocérébelleuse, sans signes cardiaques ni scoliose ou pieds creux. L'autre est celui d'une amyotrophie spinale juvénile ressemblant à un syndrome de Kugelberg-Welander (5). Il peut y avoir ou non une atteinte intellectuelle ou des troubles du comportement (39). Dans 48% des cas (54), les symptômes psychiatriques sont présents, et parfois isolés pendant plusieurs années. On retrouve une schizophrénie, sinon des troubles psychotiques, des hallucinations, une catatonie, une dépression, une paranoïa, des manies, troubles du comportement avec irritabilité, agressivité, alternance d'état d'agitation ou d'abattement (55,111), rapportés principalement chez l'adulte jeune. Les symptômes sont résistants aux neuroleptiques, mais sensible aux benzodiazépines (55). Pour le diagnostic, il existe un déficit en hexosaminidase. Un traitement par Zavesca® a été essayé, sans résultats convaincants (112).

iii. L'α-mannosidase

C'est une maladie héréditaire de surcharge lysosomale, de transmission autosomique récessive. La prévalence est d'environ 1/500 000 naissances. Les principales manifestations sont une immunodéficiência (se manifestant par des infections récurrentes, en particulier dans la première décennie de la vie), des anomalies squelettiques (dysostose multiple légère à modérée, scoliose et déformation du sternum), une déficience auditive (surdité neurosensorielle modérée

à sévère), des troubles progressifs des fonctions mentales et de la parole (40,113,114). Les perturbations des fonctions motrices associées incluent une faiblesse musculaire, une ataxie cérébelleuse, un syndrome pyramidal (16). La dysmorphie faciale est caractérisée par une tête large avec un front proéminent, des sourcils arrondis, une arête nasale aplatie, une macroglossie, des dents très écartées et un prognathisme. Un léger strabisme est fréquent. Des crises de bouffées délirantes aiguës ou des accès de psychose, avec confusion, hallucinations, anxiété, et parfois dépression, sont fréquents, suivi de périodes de somnolence et asthénie (5,56). Ces symptômes psychiatriques toucheraient 25% des patients selon Malm (56). Le diagnostic est suspecté devant la présence anormale dans l'urine d'un disaccharide (dosages des oligosaccharides urinaires) et de la présence de lymphocytes vacuolés sur la NFS. Le diagnostic est établi en mesurant l'activité de l' α -mannosidase acide dans les leucocytes ou dans d'autres cellules nucléées et peut être confirmé par un test génétique. Une progression lente et insidieuse des symptômes neuromusculaires et une détérioration squelettique s'installent sur plusieurs années. Le traitement reste symptomatique, mais une enzymothérapie substitutive est en cours d'étude (115), ainsi que la greffe de moelle osseuse (116).

iv. La β -mannosidase

Elle est caractérisée par la surcharge intracellulaire en un disaccharide, due au déficit de l'activité de la β -mannosidase lysosomale. Seulement quelques patients ont été décrits, rendant difficile la description de la symptomatologie de cette maladie, à transmission autosomique récessive (117). Quoique très hétérogènes, les signes cliniques comprennent un déficit intellectuel, des troubles de l'audition, parfois des signes neurologiques (hypotonie, convulsions), une dysmorphie, des angiokératomes, des infections respiratoires et cutanées, et des troubles du comportement dans 2/3 des cas avec hyperactivité et agressivité (57). Le diagnostic est confirmé par la recherche du déficit en β -mannosidase (dans les leucocytes sanguins, le plasma ou les fibroblastes en culture) et la présence anormale dans l'urine d'un disaccharide (dosages des oligosaccharides urinaires). Le traitement est

uniquement symptomatique, mais la greffe de moelle peut être discutée dans les formes atténuées (118).

v. La céréoïde lipofuscinose de type 3

Les céréoïde lipofuscinoses neuronales (CLN) sont un groupe de maladies génétiques neurodégénératives progressives, caractérisées sur le plan histologique par l'accumulation intracellulaire d'un lipopigment autofluorescent, la lipofuscine céréoïde, dans les neurones du cerveau et de la rétine.

Nous ne décrivons que la céréoïde lipofuscinose de type 3 car il s'agit de la seule forme pouvant présenter des symptômes psychiatriques chez l'enfant (les formes 1 et 2 sont à début trop précoce, avec une survie de quelques années, et la forme 4 touche l'adulte).

La céréoïde lipofuscinose neuronale juvénile (ou type 3, appelée maladie de Batten) débute à l'âge scolaire par une perte de la vision due à une rétinopathie pigmentaire, évoluant vers la cécité en quelques années, une épilepsie et un déclin intellectuel et moteur. La prévalence dans le monde est inconnue. Plusieurs années après le début des troubles visuels, les fonctions cognitives commencent à décliner et une épilepsie s'installe. La détérioration intellectuelle et l'aggravation des troubles moteurs est progressive. Des troubles psychiatriques, comme de l'hyperactivité, de l'agressivité, de l'autisme, des troubles du comportement, du cours de la pensée (dans 74% des patients dans la cohorte de Backman (58)) ou du sommeil, un syndrome de kløver-bucy (boulimie, hypersexualité, troubles mnésiques, émoussement affectif, incapacité à reconnaître les visages et les objets tactilement) sont aussi rapportés (59). La transmission des CLN juvéniles est autosomique récessive. La biopsie de peau doit être réalisée à la recherche d'une accumulation de lipopigments céréoïdes autofluorescents en microscopie électronique. L'analyse moléculaire confirmera le diagnostic (119). Le traitement est symptomatique et le pronostic est sévère.

vi. Les mucopolysaccharidoses

Les mucopolysaccharidoses peuvent présenter des symptômes psychiatriques, mais de façon plus marquée et fréquente dans les MPS de type II et III.

➤ La MPS de type II (Hunter)

La MPS II est due au déficit en iduronate 2-sulfatase (IDS) responsable de l'accumulation dans les lysosomes des différents tissus de dermatane-sulfate (DS) et d'héparane sulfate (HS). Sa prévalence est estimée à 0.6/100 000 naissances masculines (seule MPS dont la transmission est gonosomique récessive). Il existe un éventail de formes cliniques allant de formes sévères (les plus fréquentes), caractérisées par une régression psychomotrice précoce, à des formes atténuées. Le tableau clinique des formes sévères associe hernies, dysmorphie faciale (macroglossie, bouche constamment entrouverte, traits épais), hépatosplénomégalie, diarrhées chroniques, limitations articulaires, syndrome du canal carpien, dysostose multiple, petite taille, dégradation psychomotrice aboutissant à une déficience intellectuelle, surdité, atteinte cardiaque et respiratoire, signes cutanés (aspect en peau d'orange) (120). Les parents rapportent comme premier symptôme noté les troubles du comportement (60). Ils sont très fréquents, avec un comportement destructeur (42%), capricieux (17%), hyperactivité (69%), des troubles du sommeil (63%), des stéréotypies voire un syndrome autistique (60). L'excrétion urinaire accrue de DS et HS oriente le diagnostic biologique, comme la présence de lymphocytes vacuolés sanguins. Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence du déficit enzymatique en IDS dans le sérum, les leucocytes, ou les fibroblastes cultivés. Une thérapeutique enzymatique substitutive par perfusion d'enzyme recombinante (idursulfase) est utilisée mais sans amélioration neurologique ou psychiatrique (121).

➤ La MPS de type III (Sanfilippo)

La maladie est due à la présence d'héparane sulfate non dégradé en raison du déficit de l'une ou l'autre des 4 enzymes nécessaires à son catabolisme. Sa prévalence est de 0.87/100 000. La transmission est autosomique récessive. Les premiers symptômes apparaissent entre 2 et 6 ans: troubles du comportement et dégradation intellectuelle, signes dysmorphiques très modérés. Les troubles du comportement sont très fréquents, avec un comportement imprévisible, destructeur (57%) avec auto- et hétéro-agressivité majeure, une hyperactivité (69%), des troubles du sommeil (83%) (60), des stéréotypies voire un syndrome autistique (44). L'atteinte neurologique devient plus marquée vers l'âge de 10 ans avec la perte des acquisitions psychomotrices et de la communication avec l'entourage. Une épilepsie survient souvent après l'âge de 10 ans. L'excrétion urinaire accrue de HS permet de poser le diagnostic de MPS III (il existe également des lymphocytes vacuolés sanguins, pouvant orienter le diagnostic). Il n'existe pas de traitement curatif et le décès survient en général avant la fin de la deuxième décennie.

vii. Le syndrome de Lesch-Nyhan

Le déficit en hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransférase (HPRT) est une maladie héréditaire du métabolisme des purines avec hyperuricémie et un spectre de manifestations neurologiques dépendant du degré du déficit enzymatique. La prévalence est estimée à 1/380 000 naissances vivantes à 1/235 000. La transmission du déficit en HPRT est récessive liée à l'X. L'hyperuricémie est présente chez tous les patients et associée à une lithiase rénale et à la goutte. Les manifestations neurologiques incluent dystonie d'action sévère, choréo-athétose, ballisme, déficit cognitif et d'attention, automutilations, compulsions, agressivité et coprolalie (61), ou un syndrome autistique (13). Une anémie mégaloblastique est aussi associée avec la maladie. Le diagnostic repose sur des résultats cliniques et biochimiques (hyperuricémie et hyperuricosurie, associées à un retard psychomoteur) et sur des dosages enzymatiques (détermination de l'activité en HPRT dans un hémolysat sanguin, des érythrocytes ou des fibroblastes) et des analyses moléculaires. L'allopurinol permet de réduire la surproduction d'acide urique, mais sans retentissement sur l'état neurologique (61). Cependant, la greffe

de sang placentaire semble donner de bons résultats, y compris sur le plan neurologique et psychiatrique (122).

viii. Le déficit en monoamine oxydase

C'est une maladie liée à l'X (transmission gonosomique récessive), dont la prévalence est inconnue. Elle associe un retard mental, des mouvements stéréotypés des mains, des flush cutanés, avec des accès paroxystiques de troubles du comportement (à type d'auto et d'hétéro-agressivité, d'exhibitionnisme, d'accès de vols, de crimes, de suicide) associés à des troubles du sommeil durant 1 à 3 jours (62,63). Son diagnostic est suspecté sur le dosage urinaire (ou dans le LCR) des catécholamines et leurs métabolites (augmentation de la normétanéphrine, 3-méthoxytyramine, tyramine ; et diminution de l'acide vanylmandélique, l'acide homovanilique, la 3-méthoxy-4-hydroxyphénylglycol, la 5-hydroxyindoleacetic acid), le dosage de la sérotonine sanguine et confirmé par une étude enzymatique sur biopsie de fibroblastes. Le traitement est surtout symptomatique, le cyproheptadine hydrochloride et la sertraline hydrochloride (zoloft®) peuvent être proposés (63).

ix. Le syndrome d'Hartnup

C'est une maladie métabolique appartenant au groupe des aminoaciduries primaires héréditaires, liée au transport anormal des acides aminés neutres (tryptophane, alanine, asparagine, glutamine, histidine, isoleucine, leucine, phénylalanine, sérine, thréonine, tyrosine et valine) dans l'intestin et les reins. La prévalence est estimée à 1 cas pour 16 000 (18). Le syndrome d'Hartnup se transmet selon le mode autosomique récessif. Les symptômes apparaissent le plus souvent dans l'enfance (3-9 ans), mais des débuts très précoces et plus tardifs chez le jeune adulte ont également été décrits. La plupart des individus sont asymptomatiques. Les patients présentent une photosensibilité cutanée, une atteinte neurologique (ataxie cérébelleuse, spasticité, instabilité émotionnelle, délires et hallucinations) (64,123). Chez certains patients, des manifestations oculaires (vision dédoublée, nystagmus, photophobie et strabisme), un déficit intellectuel et une petite taille ont également été rapportés. Une exacerbation des symptômes peut être

observée après une exposition au soleil. Une fièvre, certains médicaments, un stress émotionnel ou physique, peuvent également déclencher la maladie. Elle progresse alors pendant plusieurs jours voire pendant 1 à 4 semaines avant une rémission spontanée. Le diagnostic est définitivement établi par la détection d'une hyperaminoacidurie (sur la chromatographie des acides aminés urinaires). Le traitement inclut un régime alimentaire supplémenté en nicotinamide. Chez tous les patients, un régime à haute teneur protéique et une protection solaire sont préconisés, et les médicaments photo-sensibilisants sont fortement déconseillés (123).

x. L'hyperglycinémie sans cétose

C'est une maladie affectant le système hépatique de clivage de la glycine. Elle est transmise sur le mode récessif autosomique. Sa prévalence est inconnue. L'affection, débute dans la majorité des cas dans la période néonatale par un coma avec hypotonie sévère, état de mal myoclonique et microcéphalie évoluant vers un retard mental profond et un syndrome tétra-pyramidal. Il existe quelques formes retardées, se présentant comme une encéphalopathie avec retard mental et mouvements anormaux, associée à des symptômes psychiatriques avec troubles du comportement, THADA, agressivité, impulsivité sexuelle ou épisodes de confusion (2,65). Le diagnostic repose sur la démonstration d'une élévation majeure de la glycine plasmatique, urinaire et surtout rachidienne avec abaissement du taux de sérine. Le traitement peu efficace repose sur le benzoate de sodium, le dextrométhorphan et l'acide folinique (63,124).

xi. La maladie de Lafora

C'est une maladie liée à une accumulation de polyglucosans, appelés corps de Lafora, dans le SNC. Sa prévalence serait inférieure à 1/1 000 000. C'est une maladie à transmission autosomique récessive. Ses premières manifestations surviennent à l'adolescence, avec apparition d'une épilepsie myoclonique progressive, associées à des crises partielles occipitales avec amaurose transitoire, et hallucinations visuelles fréquentes (30-50%) (18). L'évolution est dominée par une détérioration cognitive majeure et rapide, dont les premiers symptômes peuvent

précéder les troubles moteurs, et par l'intensité des myoclonies (125). Les symptômes psychiatriques sont dominés par les troubles psychotiques (18). Le diagnostic de certitude se fait sur une biopsie de peau prélevée au creux axillaire, avec la mise en évidence des corps de Lafora dans les cellules des canaux excréteurs des glandes sudoripares. Le décès survient 4 à 10 ans après les premiers symptômes dans les formes typiques. Le traitement est uniquement symptomatique (125).

xii. Le déficit en SSADH

L'acidurie 4-hydroxy-butyrique est une maladie métabolique qui s'accompagne de manifestations neurologiques légères à sévères. C'est une maladie rare, avec environ 350 cas décrits. La transmission est autosomique récessive. Les symptômes les plus fréquents sont les suivants : retard psychomoteur, retard dans l'acquisition du langage, hypotonie, ataxie, épilepsie (66,126). Des symptômes psychiatriques sont décrits : des troubles du comportement (43%) avec hyperactivité, impulsivité, agressivité, puis de l'anxiété, insomnie, catatonie, syndrome autistique, hallucinations, ou psychose chez les adultes (2,44,66). L'accumulation de γ -hydroxybutyrate dans l'urine, le plasma et le liquide céphalorachidien constitue la caractéristique biochimique principale. Il n'existe aucun traitement curatif efficace, mais les benzodiazépines peuvent traiter efficacement les symptômes psychiatriques (66).

xiii. Le syndrome de Smith-Lemli-Opitz

Le syndrome SLO est dû à une anomalie de la synthèse du cholestérol. Sa prévalence est estimée à 1/27 000 naissances. Les patients présentent un retard de croissance et un déficit intellectuel. Une microcéphalie, une ptose palpébrale, une racine du nez courte et élargie, des narines antéversées, un petit menton et une micrognathie sont des anomalies cranio-faciales courantes. Occasionnellement, une cataracte, un strabisme et un nystagmus sont observés. Il peut aussi y avoir une fente labio-palatine, une photosensibilité, une rhizomélie, une polydactylie des mains et des pieds, une syndactylie des 2ème et 3ème orteils et un pouce court, proximement implanté. Chez les garçons, des anomalies génitales (petit pénis,

hypospade, organes génitaux ambigus) sont observées dans 70% des cas. Des anomalies cardiovasculaires (communication inter-auriculaire ou inter-ventriculaire, persistance du canal artériel, canal atrio-ventriculaire) peuvent être présentes. Des anomalies gastro-intestinales telles qu'une difficulté d'alimentation, un reflux gastro-œsophagien, une sténose du pylore sont fréquentes. Le syndrome est associé à des troubles comportementaux tels qu'un autisme avec compulsions et obsessions marquées (53% selon Tierney (67)), une hyperactivité, un THADA, une agressivité (52%) (68), un comportement d'automutilations (35% selon Ryan, 89% selon Tierney (67,68)), des dys-régulations affectives (anxiété, irritabilité...) et des troubles du sommeil (70% selon Ryan (68)) (69). Le diagnostic se base sur la présence d'un taux de 7déhydrocholestérol plasmatique élevé. L'analyse moléculaire confirme le diagnostic. Le traitement combinant l'apport de cholestérol et un inhibiteur de la HMG-CoA réductase (simvastatine®) est utilisé, associé au traitement symptomatique (63). Le pronostic dépend de la gravité de la maladie et des malformations associées.

xiv. L'aspartylglucosaminurie

L'aspartylglucosaminurie est une maladie de surcharge lysosomale, très exceptionnelle en dehors de la Finlande (127). Elle est due au déficit en N-aspartylglucosaminidase (clivant la liaison N-acétylglucosamine-asparagine de nombreux glycopeptides et protéines N-glycosylées), qui conduit à l'accumulation de glucoasparagines dans les tissus et à leur excrétion urinaire. La transmission se fait sur le mode récessif autosomique. La clinique est caractérisée par un retard mental lentement progressif (débutant par une maladresse, un retard de la parole), une dysmorphie faciale peu marquée, une cyphoscoliose peu sévère. Des infections respiratoires, une diarrhée chronique, des angiokératomes sont parfois associés (5). L'hépatosplénomégalie est rare et rapportée dans des cas non finlandais. Des épisodes d'alternance d'apathie et d'hyperactivité sont rapportés, ainsi que des symptômes psychotiques (18). Le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence de l'excrétion urinaire accrue d'aspartylglucosamine sur une chromatographie d'acides aminés ou d'oligosaccharides. Le résultat est confirmé par la mesure d'activité de l'aspartylglucosaminidase (lymphocytes, fibroblastes). Le seul

traitement à visée curative est à ce jour l'allogreffe de moelle osseuse, mais les résultats obtenus sont limités (128).

xv. Les cytopathies mitochondriales

Les cytopathies mitochondriales regroupent une grande variété de pathologies dont le dénominateur commun est une carence de production énergétique dans un ou plusieurs organes. Cette énergie (ATP) est habituellement fournie par la chaîne respiratoire au niveau des mitochondries (129). Les diagnostics psychiatriques rapportés sont la dépression (54%), les troubles bipolaires (17%), l'anxiété (11%), les psychoses, les modifications de la personnalité (70,71), ou un autisme (44,72). Ils précèdent fréquemment le diagnostic de la maladie (70).

Nous présenterons pour exemples le syndrome de MELAS, une des cytopathies mitochondriales qui présente le plus fréquemment une symptomatologie psychiatrique (52% des 50 patients atteints de cytopathies mitochondriales qui présentaient des symptômes psychiatriques, dans la revue de la littérature d'Anglin (130)) et le syndrome de Wolfram. Il est important de diagnostiquer ces maladies, car même si elles ne sont pas traitables, certains psychotropes interfèrent avec la fonction mitochondriale, et peuvent aggraver la maladie (130). Dans la revue de la littérature réalisée par Fattal (70), sur les 19 cas publiés des cytopathies mitochondriales présentant des symptômes psychiatriques, 4 présentaient une amélioration psychiatrique à l'introduction du traitement par coenzyme Q10.

➤ Le syndrome MELAS

Il associe une Myopathie mitochondriale, Encéphalopathie, Acidose Lactique et Stroke-like episodes (tableaux neurologiques aigus ressemblant à des accidents ischémiques cérébraux). Sa prévalence exacte est inconnue. La maladie débute le plus souvent dans l'enfance. Les épisodes peuvent être déclenchés par une infection ou un effort physique. Ils associent céphalées et vomissements et parfois des signes tels confusion, hémiparésie ou hémianopsie évoquant un accident vasculaire. Il

existe souvent des symptômes chroniques comme une myocardiopathie, une surdité, un diabète, une petite taille, une faiblesse musculaire, un retard mental, des troubles de l'apprentissage, de la mémoire ou de l'attention, démence et psychose. La concentration de lactate est presque toujours élevée dans le liquide céphalo-rachidien, moins souvent dans le sang. La biopsie musculaire permet de montrer chez environ 85% des patients l'existence d'une myopathie mitochondriale avec fibres rouges déchiquetées (ragged-red fibers) et déficit mosaïque en activité cytochrome oxydase. L'analyse des activités enzymatiques de la chaîne respiratoire musculaire peut montrer un déficit respiratoire. La recherche de la mutation causale doit tenir compte de son hétéroplasmie c'est-à-dire de sa coexistence avec une population résiduelle d'ADN mitochondrial normal. Le pronostic du syndrome de MELAS est sévère. Les épisodes ont un effet cumulatif qui aboutit à une détérioration mentale graduelle, avec démence, perte de la vision et de l'audition (131). Le traitement repose sur un régime enrichi en lipides (selon certains), la L-carnithine, la L-arginine et l'utilisation de vitamines et de cofacteurs (coenzyme Q10 et son analogue l'idébénone, créatine, biotine et thiamine) (63,131). Il est important d'éviter, de traiter les situations majorant les dépenses énergétiques, et d'éviter les médicaments inhibant la chaîne respiratoire (ex : valproate, tétracyclines).

➤ Le syndrome Wolfram

Sa prévalence est estimée à 1/500 000 (132). Les seuls critères nécessaires au diagnostic sont un diabète sucré de type I, sans anticorps, apparaissant généralement avant l'âge de 10 ans, et une atrophie optique bilatérale survenant avant la deuxième décennie. L'atrophie optique n'affecte que la vision périphérique. Il peut exister également une cataracte, un nystagmus, un glaucome, une rétinopathie ou maculopathie. Environ 70 à 75% des patients développent également un diabète insipide, et deux tiers des malades présentent une surdité neurosensorielle de degré variable affectant les hautes fréquences. Les autres manifestations sont une atonie de l'appareil urinaire, des anomalies gastro-intestinales (25%, avec diarrhées ou constipation récurrentes), neurologiques (une ataxie, une neuropathie périphérique, une épilepsie, des myoclonies, une démence) (133), et des troubles psychiatriques (134). Environ 60% des patients ont des épisodes de dépression sévère, avec un

risque suicidaire élevé, des épisodes de psychose, d'hallucinations et de troubles du comportement (avec agressivité majeure) (74). Des troubles potentiellement fatals comme une apnée d'origine centrale ou une détresse respiratoire sont également fréquents. Des troubles bulbaires peuvent être responsables de fausses routes récurrentes, éventuellement à l'origine de décès. Une cardiomyopathie et une anémie peuvent aussi être présentes. Un retard ou un trouble du développement sexuel ont été décrits dans certains cas. Il se transmet sur le mode autosomique récessif. Le diagnostic est confirmé par l'étude génétique, (dans 90 % des cas, il s'agit de la mutation du gène WFS) (134). La maladie progresse souvent vers un décès précoce, souvent dû à une détresse respiratoire.

xvi. L'hyperprolinémie

C'est une anomalie du métabolisme de la proline caractérisée par des taux élevés de proline dans le plasma et les urines (diagnostiquée sur une chromatographie des acides aminés). La prévalence est inconnue. Elle se transmet sur le mode autosomique récessif. L'affection est généralement considérée comme bénigne, mais son association avec des anomalies rénales, des manifestations neurologiques (retard mental, épilepsie), a été rapportée (135). Des syndromes schizophréniques sont décrits dans cette pathologie (75). Il n'existe à ce jour pas de traitement reconnu.

III. Matériels et méthodes

A. Objectifs

i. Objectif principal

L'objectif principal de l'étude était de décrire les caractéristiques des symptômes psychiatriques dans notre cohorte de maladies héréditaires du métabolisme.

ii. Objectif secondaire

L'objectif secondaire était d'évaluer les connaissances et les pratiques des psychiatres du Nord-Pas-de-Calais concernant les maladies métaboliques.

B. Méthodes

i. Méthodologie de l'étude descriptive

L'étude réalisée était une étude de type cohorte, descriptive, rétrospective et uni-centrique.

ii. Population

La population analysée était des patients nés de 1994 à 2010, suivis ou ayant été suivis au Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille (au sein du Centre de Référence des Maladies Héréditaires du Métabolisme de l'enfant et de l'adulte) pour une maladie métabolique susceptible de présenter des symptômes psychiatriques, soit les maladies décrites précédemment : les troubles du cycle de l'urée, l'intolérance aux protéines dibasiques avec lysinurie, la maladie de Wilson, l'homocystinurie, la porphyrie aigue intermittente, la maladie de Niemann-Pick de type C, la xanthomatose cérébrotendineuse, l'adrénoleucodystrophie, les déficits primitifs de synthèse ou de transport de la créatine, l'acidémie propionique, la maladie de Fabry, la leucodystrophie métachromatique, la gangliosidose à GM2, l' α -

mannosidase, la β -mannosidase, la céréoïde lipofuscinose de type 3, les mucopolysaccharidoses de type II et III, le syndrome de Lesch-Nyhan, le déficit en monoamine oxydase, le syndrome d'hartnup, l'hyperglycinémie sans cétose, la maladie de Lafora, le déficit en SSADH, le syndrome de Smith-Lemli-Opitz, l'aspartylglucosaminurie, le syndrome de MELAS, le syndrome de Wolfram, et l'hyperprolinémie.

iii. Critères d'évaluation

Les données répertoriées, à partir des dossiers des patients et leurs courriers informatisés, étaient :

- La pathologie métabolique
- Les antécédents personnels et familiaux
- L'ethnie
- La scolarité
- La notion de consanguinité
- Le contexte psycho-social
- Les traitements
- Le régime alimentaire
- l'âge du premier symptôme
- le délai entre le 1^{er} symptôme et le diagnostic
- Le mode de découverte de la maladie métabolique : âge, symptômes
- Les symptômes organiques au cours de l'évolution
- les caractéristiques des symptômes psychiatriques, si présents :
 - l'âge des premiers symptômes psychiatriques
 - le critère primitif ou secondaire des symptômes psychiatriques (s'ils sont arrivés en premier, ou s'ils suivaient les symptômes organiques)
 - le mode de début (aigu ou chronique)
 - leurs descriptions
 - les facteurs déclenchants
 - l'existence d'hallucinations visuelles
 - l'existence d'une catatonie
 - l'existence d'une confusion

- la présence de fluctuations des symptômes
- la prise en charge thérapeutique effectuée
- la réponse aux traitements, à visée psychiatrique, utilisés
- la réponse aux traitements à visée métabolique
- le suivi psychologique ou psychiatrique réalisé
- L'évolution des symptômes organiques avec le traitement psychotrope
- L'évolution des symptômes organiques avec le traitement à visée métabolique

Les signes suivants : les hallucinations visuelles, la catatonie, la confusion, la fluctuation des symptômes psychiatriques, le mode de début (aigu), l'efficacité thérapeutique (ou plutôt l'inefficacité thérapeutique), la présence de symptômes organiques en lien avec la prise de psychotropes, la déficience intellectuelle (par le type de scolarité effectuée), étaient spécifiquement répertoriés car ils étaient précédemment décrits, dans la littérature, comme des signes d'atypies pouvant faire évoquer des maladies métaboliques(2,4,15–17) (Bonnot 2011x2 pour NPC et article en français sur les troubles psy et cognitifs, Sedel 2007, nia 2014, Bonnot 2014).

iv. Méthodologie de l'enquête auprès des psychiatres

Une enquête d'évaluation des connaissances sur les maladies métaboliques, et des pratiques des psychiatres était menée via la FR2SM (Fédération régionale de recherche en santé mentale) du Nord-Pas-de-Calais. L'enquête était diffusée sur le site internet, disponible aux psychiatres, pédopsychiatres et internes de psychiatrie de la région. Le questionnaire se présentait principalement sous forme de questions à choix multiples (questionnaire complet présenté dans l'annexe 1).

Les critères reconnus comme exactes ou faux étaient décidés après une recherche bibliographique. Les pathologies où plusieurs cas rapportés d'association entre la maladie et un tableau psychiatrique, répertoriées dans Pubmed, étaient validées comme des maladies pouvant avoir une expression psychiatrique. La recherche était réalisée avec les mots clés de type « psychiatric symptoms » ou « psychiatric disease » ou « behavior abnormalities » ou « psychosis » ou « psychiatric manifestations » associés au nom de chaque maladie, ou aux termes

« inborn errors of metabolism », « metabolic disorders » dans le MEDLINE. Pour les signes d'appel évoquant des maladies métaboliques comme un début aigu des symptômes, l'existence d'hallucinations visuelles ou de catatonie, une fluctuation des symptômes, une réaction paradoxale au traitement ou une inefficacité, ils correspondaient à des manifestations d'appel déjà décrits dans la littérature (2,3,15,16). Les facteurs déclenchants de maladies métaboliques sont bien connus, comme de la fièvre, un jeûne, une chirurgie (2), ou des menstruations (valable pour la porphyrie avec une recrudescence des crises en phase lutéale (27), ou pour les troubles du cycle de l'urée (136). La survenue précoce de symptômes psychiatriques doit également être considérée comme un critère d'appel, étant donné que les maladies héréditaires du métabolisme se déclenchent en général pendant la période de l'enfance (137). Les autres propositions du questionnaire, ne sont pas rapportées dans la littérature comme pouvant être associées à des maladies métaboliques.

C. Analyses statistiques

Les variables continues étaient présentées sous forme de moyenne; les variables catégorielles sous forme d'effectifs (%).

IV. Résultats

A. Etude descriptive

i. Description de la population

Soixante-deux patients ont été inclus dans l'étude (cf tableaux 1 à 10 pour les patients avec symptômes psychiatriques, et cf tableau 11 pour les patients sans symptômes psychiatriques). Parmi les maladies métaboliques traitables, 15 (24,2%) patients étaient porteurs d'un trouble du cycle de l'urée dont 11 avaient un déficit en OCT, 1 patient était atteint d'une intolérance aux protéines dibasiques, 2 étaient atteints d'une maladie de Wilson, 5 patients porteurs d'une homocystinurie (8,1%), 2 patients d'une porphyrie (deux sœurs diagnostiquées dans le cadre d'un dépistage familial), 2 patients atteints d'une maladie de Niemann-Pick type C, 3 (4,8%) atteints d'une adrénoleucodystrophie, 2 atteints d'une acidurie propionique, 5 patients porteurs d'une maladie de Fabry (8,1%) diagnostiqués dans un contexte familial. Parmi les maladies métaboliques non traitables, on retrouvait 2 patients porteurs d'une leucodystrophie métachromatique, un patient d'une gangliosidose à GM2, un patient d'une α -mannosidase, 4 porteurs (6,5%) d'une céréoïde lipofuscinose de type 3, 3 patients (4,8%) étaient atteints d'une mucopolysaccharidose de type II, 4 patients porteurs d'une mucopolysaccharidose de type III (6,5%), 2 atteints d'une hyperglycinémie sans cétose, 4 atteints d'un syndrome de Smith-Lemli-Opitz (6,5%), et 4 d'un syndrome de MELAS.

Les autres pathologies décrites dans les généralités, n'étaient pas représentées au CHRU de Lille, pour des années de naissance entre 1994 et 2010.

Parmi les 62 patients inclus, 3 étaient perdus de vue (4,8%). Ils présentaient déjà des symptômes psychiatriques. Un des 3 patients, atteint de gangliosidose à GM2, n'était pas pris en compte dans les statistiques concernant les symptômes psychiatriques atypiques, car ces données n'étaient pas connues, même avant la perte du suivi. Les 2 autres patients ont été inclus dans ces résultats, car nous possédions des données sur leurs symptômes psychiatriques avant leur perte de suivi.

Sur ces 62 patients, 10 (16,1%) étaient complètement asymptomatiques (diagnostic dans un contexte familial). On notait une prédominance masculine dans la population étudiée (58% des patients), majorée parmi la population avec symptômes psychiatriques (69,4% des patients étaient de sexe masculin). Ces différences étaient expliquées par la transmission gonosomique récessive de certaines pathologies (MPS II, déficit en OCT...).

Tableau 1 : Présentation des cas 1 à 5 des patients avec MHM et symptômes psychiatriques

cas	pathologie / type	âge	sexe	âge au D	âge 1S psy	délai 1S-D*	mode de début	primitif / 2ndaire	facteur déclenchant	caractéristiques
1	urée/ ASS	DC 12 ans	M	12 ans	12 ans	post-mortem	aigu	primitif	virose	agitation, syndrome confusionnel - DC par mort encéphalique avant le diagnostic
2	urée / OCT	12 ans	M	9 mois	14 mois	quelques mois	aigu	2ndaire	non	irritabilité, intolérance à la frustration à 2 reprises, résolution spontanée
3	cycle urée / OCT	16 ans	M	1 mois 1/2	5-7 ans	quelques jours	chronique (et aigu)	2ndaire	fièvre, erreurs diététiques	hyperkinésie, distractibilité, auto- et hétéro-agressif, intolérance aux frustrations, agitation. Lors des décompensations : agitation, irritabilité, agressivité, alternant avec somnolence
4	cycle urée / OCT	11 ans	M	2 ans	2 ans	quelques jours	aigu	primitif	régime hyperprotidique	troubles du comportement avec phases d'agitation et de calme lors de sa 1ere décompensation
5	cycle urée / OCT	5 ans	M	J4	2-3 ans	3 jours	chronique (et aigu)	2ndaire	fièvre, hypercatabolisme sur carence apport	hyperactivité, distractibilité, intolérance à la frustration, auto et hétéro-agressivité/ confusion et apathie en cas de décompensation métabolique

*= délai entre le 1^{er} symptôme (1S) et le diagnostic (D) de la maladie ; ASS = argininosuccinate synthétase; OCT =ornithine transcarbamylyase ; DC= décès ; ttt = traitement; ATCD = antécédents

cas	hallucin- ations visuelles	cata- tonie	confu- sion	fluctu- ation	ttt psy	ttt effi- cace	échec ttt	évolution psy sous ttt métabolique	suivi psy	scolarité	remarques
1	non	non	oui	oui	non					normale	décès au diagnostic sur un état de mort encéphalique (retard diagnostic)
2	non	non	non	oui	non				non	normale	Grand-père maternel avec ATCD psychiatriques sur probable déficit en OCT
3	non	non	oui	oui	non			persistants	non	IME	refus parents pour ttt hyperactivité
4	non	non	oui	oui	non			régression / absence de récidive	non	normale	
5	non	non	oui	oui	non			régression de la confusion	non	non / CAMPS	retard des acquisitions (séquelles coma néonatal)

Tableau 2 = Description des patients avec MHM et symptômes psychiatriques (cas 6 à 9)

cas	pathologie / type	âge	sexe	âge au D	âge 1S psy	délai 1S-D*	mode de début	primitif / 2ndaire	facteur déclenchant	caractéristiques
6	cycle urée / OCT	19 ans	M	1 an	2 ans	plusieurs mois	chronique (et aigu)	2ndaire	erreurs diététiques (mauvaise observance)	Hyperactivité, agitation précoce, puis, impulsivité, distractibilité, agressivité, épisodes logorrhée/coprolalie. 1 décompensation avec confusion, obnubilation, agitation
7	cycle urée / OCT	5 ans	M	14 mois	2-3 ans	1 mois	chronique	2ndaire	mauvaise observance	tendance à l'hyperactivité, auto-agressivité en cas de frustration - ATCD familial
8	cycle urée / OCT	16 ans	F	anténatal	10 mois	non concerné	aigu puis chronique	Primitif	virose/mauvaise observance	lors des décompensations : agressivité, hallucinations, alternance somnolence/agitation. Anxiété/irritabilité/labilité émotionnelle au décours décompensation, avec H en réanimation
9	LPI	16 ans	M	8 ans 1/2	8 ans 1/2	6-7 ans	aigu	2ndaire	régime hyperprotidique, sport	syndrome confusionnel aigu avec propos et conduites inappropriés, hallucinations, absence de reconnaissance des proches, agitation, agressivité puis somnolence

Cas	hallucin- ations visuelles	cata- tonie	Confu sion	fluctu- ation	ttt psy	ttt efficace	échec ttt	évolution psy sous ttt métabolique	suivi psy	scolarité	remarques
6	non	Non	oui	oui	Non			régression des symptômes aigus en cas décompensation	Non	IME puis domicile	mauvaise observance thérapeutique
7	non	Non	non	oui	Non			Persistants	Non	normale	placement pour carence éducative/ mauvaise observance.
8	oui	Non	oui	oui	Oui	Atarax®		régression des symptômes aigus en cas décompensation	Psych- ologue	triple 4eme	diagnostic anténatal devant ATCD familiaux (coma néonatal avec DC)/1H en réanimation pour décompensation sévère
9	oui	Non	oui	oui	Non			régression des symptômes/ pas de récurrence	Psych- ologue	normale (secteur pro)	

*= délai entre le 1^{er} symptôme (S) et le diagnostic (D) de la maladie ; OCT = ornithine transcarbamylase ; LPI = intolérance aux protéines dibasiques avec lysinurie ; DC= décès ; ATCD = antécédents ; ttt = traitement ; H=hospitalisation

Tableau 3 = Présentation des cas 10 à 13 des patients avec MHM et symptômes psychiatriques

cas	Pathologie / type	Age	sexe	âge au D	âge 1S psy	décalage 1S-D*	mode de début	primitif / 2ndaire	facteur déclenchant	Caractéristiques
10	Wilson	16 ans	F	14 ans	12 ans	2 ans	Chronique	primitif	Non	inflexion scolaire, éléments dépressifs, difficultés attentionnelles, labilité émotionnelle/ TCA (accès boulimiques) / puis mise en danger (sorties à risque, comportements sexuels à risque), transgression des règles
11	H / CbS	DC 14 ans	M	14 ans	4 ans	10 ans	Chronique	primitif	Non	Hétéro-agressivité, hyperactivité, conduites addictives (alcool, tabac et cannabis), troubles des conduites (déscolarisation)
12	H / CbS	10 ans	M	7 ans	8 ans	Non concerné	Transitoire	primitif	décès du frère?	troubles oppositionnels transitoires
13	H / MTHFR	16 ans	F	7 ans	4 ans	3 ans	Chronique	primitif	Non	traits autistiques (persévérations verbales, stéréotypies, écholalie), puis alternance hyperactivité et asthénie, troubles du sommeil. Episodes de léthargie à 7 ans

Cas	hallucin- ations visuelles	cata- tonie	confu- sion	fluctu- ation	ttt psy	ttt effi- cace	échec ttt	évolution psy sous ttt métabo	suivi psy	scolarité	Remarques
10	Non	non	Non	non	non			absence d'amélio- ration	Pédo- psy	Redouble- ment, passage pro	diagnostic fait sur tableau hépatique, mauvaise observance thérapeutique
11	Non	non	Non	non	oui	Ris- per- dal®		décès au diagnostic	suivi psy	Déscola- risé	évolution longue des symptômes psy avec suivi psy, DC au diagnostic
12	Non	non	Non	non	non				non	normale	diagnostic sur ATCD familiaux
13	Non	non	Non	oui	non			non décrit	non	IME	encéphalopathie

*= délai entre le 1^{er} symptôme (S) et le diagnostic (D) de la maladie ; DC= décès ; ATCD = antécédents ; ttt = traitement ; IME = institut médico-éducatif ; H = homocystinurie

Tableau 4 : Présentation des cas 14 à 17 des patients avec symptômes psychiatriques

cas	pathologie / type	âge	sexe	âge au D	âge 1 S psy	décalai 1S-D*	mode de début	primitif / 2ndaire	facteur déclenchant	caractéristiques
14	Niemann-Pick C	15 ans	M	10 ans	9 ans	10 ans	chronique	2ndaire	non	labilité émotionnelle, fou rires immotivés, puis comportement autistique (repli, stéréotypies, persévérations, écholalie). Hallucinations à 10 ans
15	adréno-leucodystrophie	16 ans	M	9 ans 1/2	8 ans 1/2	1 an	chronique	primitif	non	instabilité motrice d'installation progressive, difficultés attentionnelles, chute des résultats scolaires/ syndrome dépressif réactionnel à l'annonce D
16	leucodystrophie métachromatique	20 ans	F	8 ans	9 ans	2 ans	chronique	2ndaire	non	troubles du comportement/ épisodes d'anxiété et de pleurs immotivés / tendance à l'hilarité à 14 ans
17	gangliosidose GM2	17 ans	F	5 ans	?	3 ans	?	?	?	Non décrit dans le dossier

cas	hallucinations visuelles	cata-tonie	confusion	fluctuation	ttt psy	ttt efficace	échec ttt	évolution psy sous ttt métabo	suivi psy	scolarité	remarques
14	oui	non	non	oui	oui	Xanax® anxiété	laroxyl® troubles comportement	stabilité psy sous Zavesca®	neuro	IME	encéphalopathie longtemps non étiquetée, dégradation neurologique sous Zavesca®
15	non	non	non	non	oui	Laroxyl® dépression		pas de ttt spécifique	psycho puis neuro	ADAPT	prédominance symptômes neuro (bilan leucodystrophie) / perdu de vue depuis 2009
16	non	non	non	oui	non			pas de ttt spécifique	neuro	maison d'accueil spécialisé	encéphalopathie sévère / difficultés évaluation des symptômes psychiatriques
17	?	?	?	?	oui	Risperdal®		pas de ttt spécifique	?	?	encéphalopathie progressive, perdu de vue en 2008, symptômes psy non décrits

*= délai entre le 1^{er} symptôme (S) et le diagnostic (D) de la maladie; Ttt = traitement ; neuro = neuro-pédiatre ; IME = institut médico-éducatif ; ADAPT = association pour l'insertion sociale et professionnelle des personnes handicapées

Tableau 5 : Présentation des cas 18 à 20 des patients avec MHM et symptômes psychiatriques

cas	pathologie / type	âge	sexe	âge au D	âge 1S psy	délai 1S-D*	mode de début	primitif / 2ndaire	facteur déclenchant	caractéristiques
18	CLN 3	20 ans	M	18 ans	10 ans	15 ans	chronique et aigu	2ndaire	non	crises d'agitation nocturnes à l'âge de 10 ans/instabilité, tendance agressivité à 15 ans/épisodes d'agressivité depuis 18 ans (hétéro-agressivité), tendance dépressive / hallucinations auditives et visuelles à 19 ans
19	CLN 3	10 ans	M	7 ans 1/2	8-9 ans	6 mois	chronique	2ndaire	annonce diagnostic	comportement inhibé, syndrome dépressif réactionnel à l'annonce diagnostic
20	CLN 3	12 ans	M	9 ans	4-5 ans	4-5 ans	chronique	primitif	non	Hétéro-agressivité à 4-5 ans, récurrence à 9-10 ans avec aggravation : anxiété majeure et hétéro-agressivité, agitation, troubles du sommeil

*= délai entre le 1^{er} symptôme (S) et le diagnostic (D) de la maladie; Ttt = traitement ; neuro = neuro-pédiatre ; IME = institut médico-éducatif ; ATCD = antécédents

cas	hallucinations visuelles	cata-tonie	confu-sion	fluctu-ation	ttt psy	ttt efficace	é- chec ttt	évolution psy sous ttt métabo	suivi psy	scolarité	remarques
18	oui	non	non	oui	oui	Risperdal® agitation Laroxyl® dépression		pas de ttt spécifique	neuro	IME	retard diagnostic (symptômes débutant à 3 ans), dégradation neurologique, consanguinité éloignée
19	non	non	non	non	oui	Laroxyl® dépression		pas de ttt spécifique	neuro	école spécialisée cécité visuelle	diagnostic sur baisse acuité visuelle et ATCD familiaux
20	non	non	non	oui	oui	Atarax®, puis Laroxyl®, puis Risperdal®		pas de ttt spécifique	neuro	IME	diagnostic sur symptômes ophtalmologiques et ATCD familiaux

Tableau 6 : Présentation des cas 21 à 23 des patients avec symptômes psychiatriques

cas	pathologie / type	âge	sexe	âge au D	âge 1ers S psy	délai 1S-D*	mode de début	primitif / 2ndaire	facteur déclenchant	caractéristiques
21	MPS II	6 ans	M	3 ans 1/2	4 ans	3 ans	chronique	2ndaire	non	agitation, hyperkinésie, auto- et hétéro-agressivité, traits autistiques (persévérations), impulsivité extrême, troubles du sommeil
22	MPS II	16 ans	M	4 ans	5-6 ans	3 ans et demi	chronique	2ndaire	non	hyperkinésie permanente initiale, impulsivité et hétéro-agressivité, traits autistiques (persévérations verbales majeurs). Troubles du sommeil transitoire
23	MPS II	DC 13 ans	M	3 ans	3 ans	2 ans et demi	chronique	2ndaire	non	Troubles du sommeil précoce, puis hyperactivité, impulsivité, auto et hétéro-agressivité, accès de colère.

cas	hallucinations visuelles	cata-tonie	confusion	fluctuation	ttt psy	ttt efficace	échec ttt	évolution psy sous ttt métabo	suivi psy	scolarité	remarques
21	non	non	non	non	oui	partielle : Zyprexa®, Circadin®	effet paradoxal Catapressan®, échecs Atarax®, Haldol®, Risperdal®, Dipiperon®. Urticaire sous Laroxyl®	absence	suivi neuro	IME	
22	non	non	non	non	oui	partielle : Zyprexa®, Atarax®	Catapressan® et Risperdal®	absence	avis neuro	IME	ATCD familiaux
23	non	non	non	non	oui	catapressan® Tegretol® partielle Tercian®	Laroxyl®, Nopron®	absence	non connu	IME puis domicile	

*= délai entre le 1^{er} symptôme (S) et le diagnostic (D) de la maladie; Ttt = traitement ; neuro = neuro-pédiatre ; IME = institut médico-éducatif ; ATCD = antécédents; DC = décès

Tableau 7 = Présentation des cas 24 à 27 des patients avec MHM et symptômes psychiatriques

cas	pathologie / type	âge	sexe	âge au D	âge 1erS psy	délai 1S-D*	mode de début	primitif / 2ndaire	facteur déclenchant	Caractéristiques
24	MPS type III d	17 ans	M	5 ans	< 5 ans	5 ans	chronique	2ndaire	non	auto- et hétéro-agressivité, accès de colère alternant avec gestes affectifs, intolérance à la frustration, traits autistiques (stéréotypies)
25	MPS type III a	8 ans	F	4 ans	4-6 ans	2 ans	chronique	2ndaire	non	agitation, auto et hétéro-agressivité, accès de colère, troubles du sommeil
26	MPS type III	7 ans	M	1 an	1 - 2 ans	quelques mois	chronique	2ndaire	non	troubles du sommeil, hyperactivité, impulsivité, hétéro-agressivité, traits autistiques (stéréotypies gestuelles), labilité comportementale
27	MPS type III a	19 ans	F	5 ans ½	4-5 ans	4 ans	chronique	2ndaire	non	hyperkinésie, agitation, auto-agressivité, puis PDV

Cas	hallucinations visuelles	cata-tonie	confu-sion	fluctu-ation	ttt psy	ttt efficace	échec ttt	évolution psy sous ttt métabo	suivi psy	scolarité	remarques
24	Non	non	Non	oui	Oui	Risperdal®, nécessité ajout Catapressan®		pas de ttt	suivi neuro	IME	Consan- guité éloignée
25	Non	non	Non	non	Oui	Risperdal®, Circadin®		pas de ttt	non	école spécia- lisée	
26	Non	non	Non	non	Oui	Dipiperon®, catapressan®, switch Risperdal®		pas de ttt	suivi neuro	IME	
27	Non	non	Non	non	Non			pas de ttt	suivi pédo- psy	IME	perdu de vue il y a 10 ans

*= délai entre le 1^{er} symptôme (S) et le diagnostic (D) de la maladie ; IME = institut médico-éducatif ; PDV = perdue de vue ; ttt = traitement ; neuro= neuro-pédiatre

Tableau 8 : Présentation des cas 28 à 29 des patients avec symptômes psychiatriques

cas	pathologie / type	âge	sexe	âge au D	âge 1er S psy	décal 1S-D*	mode de début	primitif / 2ndaire	facteurs déclenchants	caractéristiques
28	hyperglycémie sans cétose	18 ans	M	7 mois	2-3 ans	4 mois	chronique	2ndaire	non	épisodes d'auto et d'hétéro-agressivité, agitation, alternant avec des périodes de calme, hyperkinésie /syndrome autistique avec nombreuses stéréotypies gestuelles et sonores, troubles du sommeil.
29	hyperglycémie sans cétose	17 ans	M	14 ans	2 ans 1/2	11 ans et demi	chronique (et aigu)	primitif	Depakote®, virose lors de l'épisode aigu	hyperactivité et troubles envahissant du développement, puis agressivité, impulsivité, intolérance à la frustration, accès de désinhibition, coprolalie. confusion/agitation lors de la décompensation. boulimie à 14 ans. TOC à 16 ans

cas	hallucin- ations visuelles	cata- tonie	con- fus- ion	flu- ctua- tion	ttt psy	ttt efficace	échec ttt	évolution psy sous ttt métabo	suivi psy	scolarité	remarques
28	non	non	non	oui	oui	Risper- dal® (partiel)	inefficacité : Artane®, Haldol®, Nozinan®, Zyprexa®, catapressan®	peu de ttt		IME	déficienne intellectuelle sévère
29	non	non	oui	oui	oui	Cata- pressan® et Atarax® (partiels)	inefficacité Ritaline®, Tercian®, Seroplex®. Hyperphagie Tercian®. Aggravation sous Depakote®	pas d'évolution/ peu de ttt	psy- chiatre puis pédopsy	IME	suivi psy antérieur, prolongé, en ville

*= délai entre le 1^{er} symptôme (S) et le diagnostic (D) de la maladie ; IME = institut médico-éducatif ; Ttt = traitement;

Tableau 9 : Présentation des cas 30 à 33 des patients avec symptômes psychiatriques

cas	pathologie / type	âge	sexe	âge au D	âge 1ers S psy	délai 1S-D*	mode de début	primitif / 2ndaire	facteur déclenchant	caractéristiques
30	SLO	12 ans	F	1 an	8 ans	1 an	chronique	2ndaire	non	agressivité en cas de contrariété, coprolalie, impulsivité, distractibilité, traits autistiques, persévérations verbales, labilité émotionnelle
31	SLO	15 ans	M	< 1 mois	?	quelques jours	chronique	2ndaire	non	intolérance à la frustration, épisodes d'agitation
32	SLO	6 ans	M	1 mois	4-5 ans	1 mois	chronique	2ndaire	non	troubles du sommeil transitoire. Opposition lors des examens/agressivité
33	SLO	13 ans	M	11 mois	4-5 ans	7 mois	chronique	2ndaire	non	hyperkinésie, auto-agressif, traits autistiques : stéréotypies gestuelles, alternance de pleurs et rires immotivés. puis hétéro-agressivité associée, impulsivité majeure. Troubles du sommeil transitoire

cas	hallucin- ations visuelles	cata- tonie	confu- -sion	fluctu- ation	ttt psy	ttt efficace	échec ttt	évolution psy sous ttt métabo	suivi psy	scolarité	remarques
30	non	non	non	peu	oui	Cata- pressan® (partiel)		peu de ttt	neuro	IME	encéphalo- pathie sévère
31	non	non	non	non	non			peu de ttt	non	IEM	encéphalo- pathie sévère
32	non	non	non	non	non			peu de ttt	neuro	SESSAD	encéphalo- pathie sévère
33	non	non	non	non	oui	Risperdal® (partiel), ajout Cata- pressan®	Zoloft® moins efficace	peu de ttt	neuro	IME	encéphalo- pathie sévère

*= délai entre le 1^{er} symptôme (S) et le diagnostic (D) de la maladie ; IME = institut médico-éducatif ; SESSAD =service d'éducation spéciale et de soins à domicile ; Ttt = traitement

Tableau 10 : Présentation des cas 34 à 36 des patients avec symptômes psychiatriques

cas	pathologie / type	âge	sexe	âge au D	âge 1 S psy	délai 1S-D*	mode de début	primitif / 2ndaire	facteur déclenchant	caractéristiques
34	Melancholique : 95%	13 ans	F	9 ans	10 ans	quelques jours	chronique	2ndaire	non	Rires et pleurs immotivés, hétéro-agressivité, agitation, intolérance à la frustration, trouble du sommeil, anxiété, syndrome dépressif à 12 ans (avec hospitalisme)
35	Melancholique : 50%	20 ans	F	12 ans	10 - 12 ans	environ 5 ans	chronique (et aigu)	primitif	stress pour les poussées	labilité émotionnelle/ lors de la 1ère poussée : troubles du comportement, hallucinations visuelles, confusion/ puis troubles du sommeil, anxiété, tendance à l'auto et hétéro-agressivité, quelques accès boulimiques / poussée à 16 ans : persévérations, désinhibitions, hétéro-agressivité, rires immotivés, syndrome dépressif à 19 ans
36	Melancholique : 70%	20 ans	F	13 ans	15 ans	quelques mois	chronique (et aigu)	2ndaire	non	Syndrome anxio-dépressif à 15 ans /1 épisode à 18 ans : Hallucinations visuelles et auditives, confusion / puis syndrome frontal (écholalie et persévérations)

cas	hallu V	cata- to- nie	conf- u- sion	flu- ctua- tion	ttt psy	ttt efficace	échec ttt	évolution psy sous ttt métabo	suivi psy	scolari- té	remarques
34	non	non	non	non	oui	Cata- pressan® (troubles sommeil) Prozac® (dépression)	échec Circadin® / réaction paradoxale aux BZD/ mauvaise tolérance neuro du Zoloft®		psycho- logue et pédo- psy	CM2 à 11 ans, désco- lari- sation	épisodes céphalalgiques et ATCD familial, puis poussées avec dégradation neurologique
35	oui	non	oui	oui	oui	Prozac®	Circadin®, Zoloft®		neuro	SESS AD	poussées avec dégradation neurologique
36	oui	non	oui	oui	oui	Haldol®			neuro	IME	Silverman à 13 mois. déficience intellectuelle sévère

*= délai entre le 1^{er} symptôme (S) et le diagnostic (D) de la maladie ; h= % hétéroplasmie; hallu V = hallucinations visuelles; IME = institut médico-éducatif ; SESSAD =service d'éducation spéciale et de soins à domicile ; Ttt = traitement

Tableau 11 = Présentation des cas sans symptômes psychiatriques (cas 37 à 62)

cas	pathologie / type	âge	sexe	âge au D	délai 1 ^{er} S- D	scolarité	remarques
37	homocystinurie CbS	10 ans	F	6 ans	5 ans	normale/ AVS	consanguinité parentale
38	homocystinurie CbS	8 ans	M	2 ans	1 an	normale	
39	cycle urée / CPS 1	6 ans	F	J3	1-2 jours	IME	
40	cycle urée / ASL	14 ans	F	13 mois	9 mois	CLIS	déficience intellectuelle moyenne
41	cycle urée / OCT	8 ans	F	2 ans	semaines	normale	
42	cycle urée / OCT	9 ans	M	J2	non concerné	normale	D sur dépistage familial
43	cycle urée / OCT	6 ans	M	< 1 mois	non concerné	normale	D sur dépistage familial
44	cycle urée / OCT	4 ans	F	< 1 mois	non concerné	normale	D sur dépistage familial
45	cycle urée / CPS 1	4 ans	M	<1 mois	non concerné	normale	D sur contexte familial. 1 décompensation métabolique à 15 mois

cas	pathologie / type	âge	sexe	âge au D	délai 1 ^{er} S- D	scolarité	remarques
46	porphyrie aigue intermittente	14 ans	F	10 ans	non concerné	normale	D sur dépistage familial
47	porphyrie aigue intermittente	11 ans	F	7 ans	non concerné	normale	D sur dépistage familial
48	adrénoleucodystrophie	16 ans	M	13 ans	3 ans	normale	symptômes endocriniens isolés
49	adrénoleucodystrophie	8 ans	M	5 ans 1/2	2 ans et demi	normale	greffé moelle osseuse 2013 avec amélioration des lésions de leucopathie
50	α-mannosidase	6 ans	M	2 ans 1/2	2 ans	normale/ AVS	
51	maladie de Fabry	18 ans	F	11 ans	non concerné	normale	D sur dépistage familial
52	maladie de Fabry	15 ans	F	8ans	non concerné	normale	D sur dépistage familial
53	maladie de Fabry	15 ans	F	7 ans	non concerné	normale	D sur dépistage familial
54	maladie de Fabry	5 ans	M	4 ans	non concerné	normale	D sur dépistage familial
55	maladie de Fabry	6 ans	F	5 ans	non concerné	normale	D sur dépistage familial, puis douleurs des membres

cas	pathologie / type	âge	sexe	âge au D	délag 1 ^{er} S- D*	scolarité	remarques
56	Niemann-Pick type C	13 ans	M	< 1 mois	quelques semaines	normale	
57	Wilson	13 ans	F	5 ans	semaines	normale	diagnostic sur tableau hépatique
58	leucodystrophie métachroma- tique	10 ans	M	7 mois	non concerné	déscolarisé	diagnostic sur ATCD familiaux, symptomatique à 9 mois /greffe de cellules placentaires à 9 mois, permettant stabilité pendant 3 ans/ puis encéphalopathie majeure précoce, Atarax® pour troubles du sommeil
59	MELAS, h: 75%	15 ans	F	10 ans	non concerné	normale	D sur dépistage familial
60	CLN 3	9 ans	F	8 ans	semaines	normale	D sur baisse acuité visuelle et ATCD familiaux
61	acidurie propionique	8 ans	M	1 an	quelques jours	normale	
62	acidurie propionique	7 ans	F	4 ans	3 ans	centre rééducation	

Légende du tableau 11:

*= délai entre le 1^{er} symptôme (S) et le diagnostic (D) de la maladie;

Ttt = traitement ;

ATCD = antécédents ;

AVS = auxiliaire de vie scolaire ;

h : % hétéroplasmie ;

OCT =ornithine transcarbamylase ;

CPS 1 = carbamylphosphate synthétase;

ASL = argininosuccinate lyase

IME = institut médico-éducatif

CLIS = classe d'intégration scolaire

ii. Proportions des symptômes psychiatriques

Cinquante-huit pour cent des patients (36/62) inclus présentaient des symptômes psychiatriques au cours de leur suivi. Parmi les 15 patients atteints d'un trouble du cycle de l'urée, 8 avaient déjà présenté des symptômes psychiatriques (7 atteints d'un déficit en OCT (63,6% des patients porteurs d'un déficit en OCT de notre série présentaient des symptômes psychiatriques), et un déficit en arginosuccinate synthétase). Le seul patient porteur d'une intolérance aux protéines dibasiques avait des troubles psychiatriques. Dans 100% des cas, les patients atteints d'un syndrome de Smith-Lemli-Opitz (4/4), d'une mucopolysaccharidose de type II ou III (7/7), d'une hyperglycinémie sans cétose (2/2), des symptômes psychiatriques étaient notés. Dans 75% des cas pour le syndrome de MELAS (3/4) et la céréoïde lipofuscinose de type 3 (3/4 cas), dans 50% des cas pour la maladie de Wilson (1/2 cas) et pour la maladie de Niemann-Pick de type C (1/2), dans 60% des cas pour les cas d'homocystinurie (3/5), et dans 33,3% des cas pour l'adrénoleucodystrophie.

Chez 11 patients sur 35 (1 patient dont les données n'étaient pas connues, celui atteint d'une gangliosidose à GM2), soit 31,4% des cas, les symptômes psychiatriques étaient primitifs, c'est-à-dire qu'ils précédaient les symptômes organiques. Chez 15 patients sur 35 (42,9%), ces symptômes précédaient le diagnostic de la pathologie métabolique. On notait que pour 3 patients sur 4 atteints d'une homocystinurie, le tableau psychiatrique était noté en premier.

ii. Description des symptômes psychiatriques

La description des symptômes de chaque patient était répertoriée dans les tableaux 1 à 10.

Les symptômes d'hyperactivité, de distractabilité, d'agitation, voire d'agressivité étaient les symptômes les plus fréquemment décrits, dans 29/36 cas (80,5%). Des traits autistiques étaient notés dans 25,7% des cas (9/35). On notait

20% (7/35) de syndrome dépressif, surtout dans le syndrome MELAS (chez les 3 cas présentant des symptômes psychiatriques) et dans la céréoïde lipofuscinose de type 3 (2 cas sur les 3 symptomatique sur le plan psychiatrique). Des troubles du sommeil étaient fréquemment rapportés, nécessitant souvent une prise en charge médicamenteuse, pour 10/35 cas (28,6%), surtout dans les mucopolysaccharidoses (5 patients sur les 7 inclus).

Parmi les signes d'alerte déjà décrits dans la littérature, comme devant faire évoquer une maladie métabolique, on retrouvait chez nos patients : aucune catatonie décrite, 6 cas sur 35 (17,1%) d'hallucinations visuelles, 10 cas sur 35 (28,5%) d'épisodes de confusion, principalement dans les maladies liées à une hyperammoniémie (7/10) (cycle de l'urée et intolérance aux protéines dibasiques). La fluctuation des symptômes était retrouvée dans 19 cas sur 35 (54,3% des cas), chez tous les patients présentant un déficit du cycle de l'urée avec atteinte psychiatrique, chez le patient atteint d'une intolérance aux protéines dibasiques (ces patients présentaient une fluctuation liée aux épisodes de décompensations hyperammonémique), chez les patients atteints d'hyperglycinémie sans cétose, et également chez 2 des 3 patients porteurs d'un syndrome de MELAS avec atteinte psychiatrique. Le mode de début aigu des symptômes psychiatriques était retrouvé chez 6 patients/35 (17,1%), et sur les 29 patients dont le mode de début était chronique, 6 présentaient à un moment de leur évolution une symptomatologie psychiatrique aiguë, soit au total 34,3% des patients présentaient un mode de début aigu de leurs symptômes lors de leur évolution.

Concernant les facteurs déclenchants retrouvés, ils concernaient les patients pouvant présenter des épisodes d'hyperammoniémie aigus, et ils correspondaient à un épisode d'hypercatabolisme (infection, sport), ou une modification du régime alimentaire, devenant hyper-protidique.

Un traitement à visée psychiatrique, était nécessaire chez 21 patients sur 36, soit dans 58,4% des cas. Des modifications thérapeutiques étaient nécessaires chez 9 patients sur 21, soit 42,9% des cas, en raison d'une inefficacité ou d'effets indésirables.

Parmi notre cohorte, 38,9% des patients (14/36) présentaient une déficience intellectuelle sévère, voire un état pauci-relationnel, pouvant rendre l'évaluation psychiatrique difficile.

iii. Cas particuliers

Le patient n°2, atteint d'un déficit en OCT (de transmission lié à l'X) avait dans ces antécédents familiaux un grand-père paternel porteur de symptômes psychiatriques à type de décompensations récurrentes, en fin de journée, avec agitation, agressivité, coprolalie, délires et amnésie post-critique, et décédé d'une encéphalopathie hépatique, non étiqueté. Le diagnostic de déficit en OCT est donc très probable chez ce grand-père aux antécédents psychiatriques et hépatiques, dont la fille est porteuse d'une mutation reconnue responsable de déficit en OCT.

Le patient n°11, dont le diagnostic d'homocystinurie par déficit en CbS était posé en post-mortem (suite à une embolie pulmonaire massive), avait des éléments évocateurs du diagnostic plusieurs années auparavant. Il avait un morphotype marfanoïde, une myopie sévère, avec une subluxation du cristallin survenue 2 mois avant son décès, et des symptômes psychiatriques anciens. Il avait depuis l'âge de 4 ans, des troubles du comportement avec hyperactivité et hétéro-agressivité. A 7 ans, on diagnostiquait une dyspraxie idéomotrice et constructive, et un avis pédopsychiatrique était pris. Par la suite, ses troubles du comportement s'aggravaient, avec l'apparition de conduites addictives (alcool, tabac, cannabis). Trois mois avant son décès, un suivi par un psychiatre de ville était mis en place, et un traitement par Risperdal® était introduit. Le diagnostic d'homocystinurie chez ce patient n'a été évoqué que lors de l'embolie pulmonaire massive, dans le cadre du bilan de thrombophilie.

Le patient n°29 avait un diagnostic de troubles envahissants du développement qui était posé à 5 ans et demi sur un retard de langage, une déficience intellectuelle légère et des troubles du comportement avec hyperactivité. Un bilan étiologique était réalisé, revenu négatif, puis un traitement par Ritaline® était introduit. Ce traitement était majoré à l'âge de 13 ans et demi devant une aggravation des troubles du comportement, avec apparition d'une agressivité, d'une

impulsivité, d'une intolérance à la frustration, des accès de désinhibition avec coprolalie. Un traitement par Tercian® et Seroplex® avait été ajouté 5 mois après, par son psychiatre et arrêté le mois suivant l'introduction devant une absence d'efficacité et des effets secondaires à type d'hyperphagie. Ces traitements étaient remplacés par du Depakote®, dont la dose était augmentée le mois suivant devant une inefficacité thérapeutique. Trois jours suivant cette augmentation, au cours d'un épisode infectieux, le patient avait des troubles de conscience d'aggravation progressive (confusion, agitation), et apparition de mouvements anormaux à type de myoclonies erratiques. Il était hospitalisé en réanimation lors d'une majoration des troubles de conscience. Le diagnostic d'hyperglycémie sans cétose était posé lors de cette hospitalisation. Le traitement par Depakote® était arrêté, décrit comme pouvant être responsable de cette décompensation neurologique. Par la suite, une efficacité thérapeutique était obtenue par l'association de Catapressan® et d'Atarax®.

B. Enquête auprès des psychiatres

i. Description de la population

Nous avons obtenu 61 réponses au questionnaire diffusé. Les internes de psychiatries représentaient 47.5% des répondants, 13,1% étaient des pédopsychiatres, 39.3% étaient des psychiatres. L'âge moyen des répondants était de 33,6 ans (23-59ans). Concernant les terrains d'activité, 34,4% travaillaient en hôpital public, 8,2% en institution type CMP, 3,3% en clinique ou cabinet privé, et 60,5% ne renseignaient pas leurs terrains d'activités (les internes, en raison de leur mobilité, renseignaient peu leur terrain d'activité).

ii. Signes évocateurs d'une maladie héréditaire du métabolisme

Les signes d'appel, pouvant faire évoquer une maladie métabolique, les mieux connus des psychiatres étaient le syndrome confusionnel (78,7%), les hallucinations visuelles (70,5%), un contexte fébrile comme facteur déclenchant (70,5%), ou un contexte de jeûne (67,2%). L'âge de début des symptômes psychiatriques dans l'enfance et l'adolescence (60,6%), un début aigu (37,7%), une fluctuation des

symptômes (57,4%), un déclenchement après une chirurgie (52,5%), ou en période menstruel (19,7%), une réaction inattendue à un psychotrope (57,4%), une catatonie (49,2%) étaient des signes moins bien connus. Les réponses proposées qui ne devaient pas spécifiquement évoquer une maladie métabolique étaient bien reconnues.

Quelle(s) situation(s), parmi la liste suivante, vous ferai(en)t penser à une maladie métabolique à expression psychiatrique ?	
Réponses exactes	% de bonnes réponses
Age d'apparition des symptômes psychiatriques pendant l'enfance / adolescence	60,6%
Début aigu des symptômes psychiatriques	37,7%
Fluctuation des symptômes	57,4%
Déclenchement des symptômes dans un contexte fébrile	70,5%
Déclenchement des symptômes dans un contexte de jeûne	67,2%
Déclenchement des symptômes en période menstruel	19,7%
Déclenchement des symptômes après une chirurgie	52,5%
Réaction inattendue à un psychotrope	57,4%
Hallucinations visuelles	70,5%
Confusion	78,7%
Catatonie	49,2%
Champ libre :	
- Antécédents familiaux	3,2%
- association avec des symptômes organiques	8,2%

Réponses proposées n'évoquant pas des maladies métaboliques	% de bonnes réponses
Début chronique des symptômes psychiatriques	78,7%
Age d'apparition des symptômes psychiatriques à l'âge adulte	82%
Stabilité des symptômes au cours du temps	86,9%
Hallucinations auditives	78,7%
Hallucinations nociceptives	59%
Phobies	96,7%
Mélancolie	80,3%
Anxiété	85,3%
TOC	86,9%
Symptômes maniaques	73,8%

iii. Démarche réalisée en cas de suspicion d'une maladie métabolique

En cas de suspicion d'organicité, et plus particulièrement de suspicion de maladie métabolique, 60,7% déclaraient réaliser une recherche bibliographique, 54,1% prendre un avis auprès du médecin généraliste du service, 65,6% auprès d'un neurologue ou neuro-pédiatre, 49,2% auprès d'un médecin métabolicien. Seuls 19,6% d'entre eux prescriraient des examens sans avis. Dans les propositions libres, 1 médecin demanderait un avis auprès d'un interniste, et un autre auprès d'un généticien.

iv. Maladies métaboliques présentant des symptômes psychiatriques

Les maladies métaboliques pouvant avoir une symptomatologie psychiatrique les mieux connues des psychiatres étaient la maladie de Wilson (91,8%), la maladie de Niemann-Pick type C (73,8%). Les autres pathologies restaient moins connues, comme l'hémochromatose (45,9%) (pathologie non pédiatrique (cutler 1994, serata 2012)), la porphyrie aigue intermittente (47,5%), les troubles du cycle de l'urée (39,3%), l'homocystinurie (31,1%), l'adrénoleucodystrophie (26,2%), la leucodystrophie métachromatique (21,3%), et le syndrome d'Hartnup (14,7%). La galactosémie, la maladie de Gaucher et l'acidurie méthylmalonique sont des pathologies présentant peu de symptomatologie psychiatrique, avec seulement quelques cas rapportés (respectivement : Waisbern 2012, Raja 2007, Roze 2003).

Parmi ces maladies métaboliques, lesquelles présentent des symptômes psychiatriques d'après vous ?	
Réponses exactes	% de bonnes réponses
Hémochromatose	45,9%
Maladie de Wilson	91,8%
Porphyrie aigue intermittente	47,5%
Troubles du cycle de l'urée	39,3%
Homocystinurie	31,1%
Maladie de Niemann-Pick de type C	73,8%
Adrénoleucotrystrophie	26,2%
Leucodystrophie métachromatique	21,3%
Syndrome d'Hartnup	14,7%
Galactosémie	14,7%

Maladie de Gaucher	32,8%
Acidurie méthylmalonique	23%
Réponses proposées inexactes	% de bonnes réponses
Tyrosinémie	85,3%
Syndrome de Zellweger	88,5%

iv. Cas rapportés

Les répondants déclaraient, pour 21,3% d'entre eux, avoir déjà vu en consultation un patient porteur d'une maladie métabolique. Les cas rapportés étaient un enfant atteint d'une maladie de Niemann-Pick type C, un jeune adulte atteint d'une adrénoleucodystrophie, deux jeunes adultes atteints d'un trouble du cycle de l'urée, une homocystinurie, une maladie de Gaucher, une maladie de Wilson, et un cas d'hémochromatose.

V. Discussion

A. Les enjeux du diagnostic des maladies héréditaires du métabolisme

Devant le caractère multi-systémique des maladies métaboliques et la présence de lésions parfois irréversibles, un diagnostic précoce permet de limiter les atteintes et les complications de la maladie. Pour les maladies traitables, le traitement permet une amélioration des différentes atteintes, y compris psychiatrique, voire une régression complète des anomalies.

Qu'elles soient traitables ou non, un suivi en centre spécialisé est nécessaire afin d'optimiser la prise en charge. Le diagnostic est également important pour la famille, toujours en souffrance psychologique en cas de symptômes psychiatriques d'étiologie indéterminée, avec une culpabilité parentale toujours prononcée, et un retentissement possible sur la fratrie. Un conseil génétique peut être proposé. La fratrie peut être dépistée précocement suite au diagnostic du cas index, avec une prise en charge optimisée avant les complications de la maladie (comme par exemple une greffe de moelle osseuse en cas de leucodystrophie métachromatique). Concernant les grossesses ultérieures, un diagnostic anténatal peut être proposé, avec une possibilité d'interruption médicale de grossesse en cas de fœtus atteint d'une pathologie métabolique sévère peu traitable (cas réalisé par exemple chez la maman du patient n°22). Le diagnostic des maladies métaboliques non ou peu traitables est donc aussi une priorité, d'autant plus que les avancées concernant les maladies métaboliques sont rapides, avec des nouvelles options thérapeutiques possibles dans les prochaines années à venir.

B. Les symptômes psychiatriques dans les maladies métaboliques

Les symptômes psychiatriques des MHM sont très polymorphes. C'est en identifiant précisément les différents symptômes psychiatriques présentés par le patient, combiné à la recherche des signes associés (annexe 2), que l'on pourra s'orienter vers telle ou telle MHM.

Par ailleurs, ces symptômes sont fréquents, et peuvent parfois rester isolés pendant plusieurs années, comme par exemple dans notre cas d'homocystinurie par déficit en CbS ou d'hyperglycémie sans cétose. La maladie de Niemann-Pick de type C (4), l'adrénoleucodystrophie (43), la maladie de Wilson (20) et la xanthomatose cérébrotendineuse (41) sont aussi des maladies pouvant présenter des symptômes psychiatriques isolés pendant des années.

Certains de ces symptômes psychiatriques peuvent se révéler de façon brutale : le syndrome confusionnel et les hallucinations sont les plus fréquents. Au contraire, d'autres vont évoluer de façon chronique : ils sont dominés par les troubles du comportement, rentrant ou non dans le cadre du THADA ou d'un autisme. La dépression et la psychose apparaissent comme des symptômes moins fréquents dans notre cohorte. Il n'est pas noté de catatonie dans notre cohorte mais cela ne remet pas en cause le fait qu'en cas de catatonie, un bilan étiologique y compris métabolique, reste recommandé.

Dans notre étude, 58% des patients présentaient des symptômes psychiatriques. Dans 31,4% des cas, les symptômes psychiatriques étaient primitifs, et dans 42,9% ceux-ci précédaient le diagnostic de la maladie métabolique. Il est difficile de comparer ces résultats avec la littérature car nous ne connaissons pas d'étude similaire qui incluait plusieurs maladies métaboliques. Si l'on étudie ces résultats par pathologie, une comparaison avec la littérature est délicate en raison de nos faibles effectifs. Pour exemples, dans la littérature, pour la maladie de Wilson, 2/3 des patients avaient des symptômes psychiatriques au diagnostic (20), 51% des patients atteints d'homocystinurie par déficit en CbS présentaient une symptomatologie psychiatrique (25), 24-70% pour les cas de porphyries (15), et 38,5% pour les cas de maladie de Niemann-Pick type C, (avec une forme souvent inaugurale) (40).

Notre cohorte présente un effectif réduit de patients, effectif d'autant plus réduit quand on analyse de façon isolée chaque pathologie. Ces statistiques restent donc peu extrapolables à plus grande échelle.

Enfin, il est à noter que le but de notre étude était de décrire les symptômes psychiatriques des patients atteints de maladies métaboliques à risque, mais elle ne peut permettre de valider ou de décrire les critères psychiatriques atypiques, permettant de suspecter une organicité, et donc une MHM.

C. La prise en charge psychologique et psychiatrique des patients atteints

Nous notons que dans notre étude, de nombreux patients (29/35, soit dans 82,8% des cas) n'ont pas bénéficié d'une évaluation psychiatrique spécialisée. Cela peut peut-être expliquer l'absence d'épisode de catatonie parmi nos patients (seuls des épisodes dits d'hospitalisme, de léthargie, étaient décrits, mais ils s'agissaient peut-être d'épisodes de catatonies non diagnostiqués). De plus, l'existence d'une encéphalopathie parfois sévère rendait l'évaluation psychiatrique d'autant plus difficile.

Une évaluation psychiatrique spécialisée serait donc souhaitable pour les patients atteints de symptômes psychiatriques, afin de permettre une prise en charge plus globale et adaptée. Il est d'ailleurs noté chez nos patients, que des échecs des thérapeutiques à visée psychiatrique étaient fréquents (42,9%) : échecs liés au caractère étiologique des symptômes (maladies métaboliques à risque de présenter une réaction inadaptée ou un échec des psychotropes habituellement utilisés), mais possiblement aussi en raison d'une mauvaise connaissance par les médecins des thérapeutiques les plus appropriées.

De plus, il est important qu'une prise en charge psychologique soit réalisée pour toutes les familles dont un enfant est atteint d'une maladie héréditaire du métabolisme (138). En effet, les consultations et/ou hospitalisations multiples, l'angoisse parentale de décompensations brutales, les traitements quotidiens et parfois un régime diététique contraignant influent sur la qualité de vie et la relation de l'enfant à son entourage et au monde extérieur. La prise en charge psychologique d'un enfant avec une MHM peut constituer une aide substantielle au suivi médical et au vécu des familles. Elle permet notamment d'améliorer l'observance du régime et la tolérance aux soins somatiques (139).

D. Le dépistage des maladies métaboliques

Actuellement, en France, seule la phénylcétonurie fait partie du dépistage néonatal systématique. Son diagnostic précoce permet, grâce à l'introduction d'un régime adapté, d'éviter la survenue des complications de cette pathologie : déficience intellectuelle sévère et troubles psychiatriques.

Pour entreprendre le dépistage systématique d'une maladie, certains critères, décrits par Wilson et Jungner (140), doivent être respectés. La maladie doit être un problème de santé publique. Sa fréquence minimale doit être supérieure à un cas sur 15 000. La maladie doit être connue et repérable avant l'apparition de lésions irréversibles et être sensible à un traitement efficace. Le marqueur de dépistage doit être fiable, facile à doser avec une technique robuste et peu coûteuse. Les intérêts, coût-bénéfice et coût-efficacité, doivent être démontrés, non pas seulement en terme financier mais aussi sur le plan d'une utilité personnelle pour le malade.

Dans les années 1990, la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) a été appliquée au dépistage néonatal comme technique permettant de dépister rapidement et simultanément plus d'une trentaine de MHM, principalement les aminoacidopathies et les troubles de la β -oxydation des acides gras (141). Plusieurs pays européens ainsi que l'Australie, le Canada et les Etats-Unis ont intégré la technologie de spectrométrie de masse dans leur programme de dépistage néonatal depuis plusieurs années, avec pour chaque pays une liste spécifique des maladies choisies pour être dépistées, selon des critères médicaux et éthiques. Certains auteurs ont évalué l'intérêt d'un dépistage large des maladies métaboliques par cette technique, dès lors qu'un symptôme pouvait y faire penser (ictère, acidose métabolique, hépato-splénomégalie, vomissements récurrents, hypoglycémie, hyperammoniémie, retard mental non étiqueté, retard de langage, convulsion, épisode de coma), comme Huang (142), en Chine. La prévalence parmi ces patients à risque était de 0,56% (62 cas sur 11060). Les pathologies les plus dépistées étaient l'acidémie méthylmalonique (12), la phénylcétonurie (11), les déficits primaires en carnitine (8), la leucinoase (5), l'acidémie propionique (4), l'homocystinurie (3), ou les déficits en OCT (3). Deux autres études (143,144), réalisées en Chine également, retrouvaient respectivement des prévalences de 9,6%

et 6,6% parmi ces patients à risque. Les maladies lysosomales telles que la maladie de Fabry, peuvent aussi être dépistées par une spectrométrie de masse, et ont déjà été étudiées (145) mais elles nécessitent une organisation encore plus complexe.

Actuellement en France, seul le déficit en Acyl-Co-enzyme A déshydrogénase des acides gras à chaînes moyenne (MCAD) semble répondre aux critères nationaux de dépistage néonatal si cette technique de spectrométrie de masse en tandem était utilisée (la phénylcétonurie peut aussi être dépistée par cette technique mais elle fait déjà partie du dépistage national). Donc il n'existe pas à l'heure actuelle de projet de dépistage néonatal de nouvelles maladies métaboliques à expression psychiatrique (en plus de la phénylcétonurie) en France.

Un dépistage systématique des MHM chez tous les patients présentant des symptômes psychiatriques semble difficilement envisageable pour les mêmes raisons que pour le dépistage néonatal: le coût serait trop important (supérieur à 1500 euros / dépistage) pour le bénéfice attendu (la prévalence des MHM parmi les patients psychiatriques reste faible même si elle est non négligeable). Une étude de dépistage dans des cas de psychoses retrouvait 15 cas de maladies métaboliques traitables parmi 268 patients testés (146). Deux études de prévalence de la porphyrie aiguë intermittente, ont été réalisées, dans les hôpitaux psychiatriques, et retrouvaient des prévalences allant jusque 1/222 patients (29) à 1/476 patients (28). Par ailleurs, certaines des pathologies métaboliques nécessitent des examens invasifs pour leur diagnostic (biopsie parfois nécessaire) et rendent donc un dépistage de masse caduque.

Il nous semble donc plus judicieux de proposer un algorithme de diagnostic, afin de mieux cibler les examens adaptés à chaque patient et sa symptomatologie.

E. Les connaissances des psychiatres sur les maladies métaboliques

Notre enquête, malgré un faible taux de réponses et donc des données statistiquement difficilement extrapolables, mettait en évidence des connaissances à améliorer concernant les maladies métaboliques à expression psychiatrique. Les

signes d'appel semblaient mieux connus que les maladies en elle-même. Il est donc important de proposer une aide aux psychiatres en cas d'atypies chez leurs patients, par de bonnes interactions entre les pédopsychiatres, les neuro-pédiatres et les métaboliciens.

F. Les signes évocateurs des maladies héréditaires du métabolisme

Actuellement les signes psychiatriques atypiques suivants sont reconnus comme des signes d'appel pouvant faire évoquer des maladies métaboliques : les hallucinations visuelles (147,148), la catatonie, la confusion, la fluctuation des symptômes psychiatriques (149), le mode de début aigu ou précoce des symptômes (2), l'inefficacité thérapeutique (3), une réaction paradoxale aux traitements et la présence d'un retard mental ou d'une régression cognitive (2,4,15–17). Cependant ces critères ont surtout été validés pour les cas de psychoses (15,150).

Les autres signes rapportés sont les antécédents familiaux psychiatriques et de pathologies inexplicables (notamment à expression neurologique), la présence de circonstances favorisant (fièvre, régime alimentaire particulier, chirurgie...), l'existence d'une consanguinité familiale, et la présence de comorbidités (18,150). Les comorbidités à rechercher sont : un syndrome dysmorphique, des troubles digestifs, une hépatomégalie et/ou splénomégalie, des antécédents d'ictères néonataux et de thromboses, des anomalies neurologiques, des anomalies ophtalmologiques, la présence de xanthomes ou d'anomalies dermatologiques, une atteinte articulaire, cardiaque, rénale, hématologique, pulmonaire ou la présence d'une surdité (cf annexe 2) (18,39,151).

Si une IRM cérébrale était réalisée, la présence d'anomalies orienterait vers une cause organique. Selon le type et la localisation de ces anomalies, certains critères orientent vers une cause métabolique (cf annexe 3) (2,3,39). Il est important de préciser qu'il existe un polymorphisme neuroradiologique important pour chaque pathologie, et que cette annexe ne présente que les formes typiques ou prédominantes pour chaque affection.

G. Algorithmes de diagnostic

Dans la littérature (2,15,16), il est proposé de réaliser des explorations étiologiques (examen clinique complet, IRM cérébrale, et examen ophtalmologique avec étude à la lampe à fente) en cas de signes d'atypies de 1^{er} ordre (+/- associés à des signes atypiques de 2nd ordre), qui sont la présence d'hallucinations visuelles, de confusion mentale, de catatonie, la présence de fluctuation des symptômes, d'une réaction paradoxale ou inappropriée à un traitement, d'une altération cognitive. Les signes dits de second ordre sont considérés comme atypiques uniquement s'ils sont associés aux signes de 1^{er} ordre, et correspondent à un mode de début brutal ou précoce des symptômes, l'existence d'une déficience intellectuelle, ou d'une inefficacité thérapeutique. En cas de normalité de ces examens, il est proposé de compléter le bilan par un dosage de l'ammonémie, de l'homocystinémie, et de réaliser d'une échographie abdominale (à la recherche d'une hépato-splénomégalie), selon Bonnot (15,16).

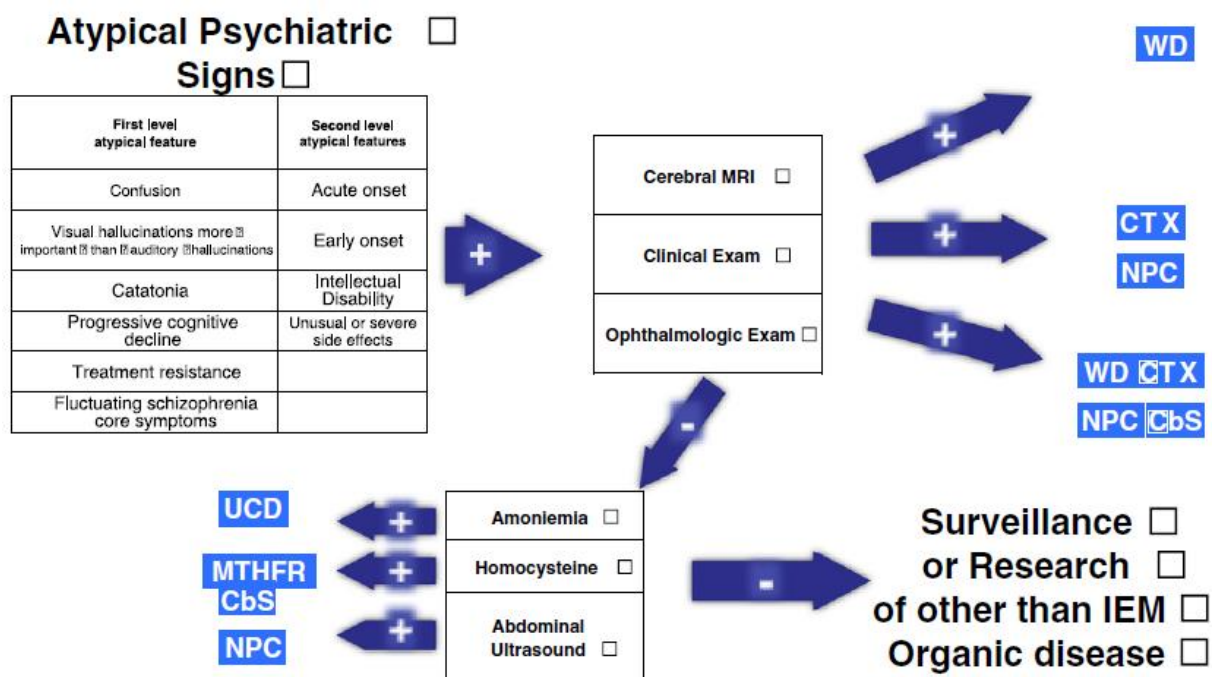


Figure 1 : Arbre décisionnel proposé par Bonnot (15), chez les patients présentant des syndromes schizophréniques-like. Légende : NPC = Niemann-pick type C ; WD

= maladie de Wilson ; UCD = troubles du cycle de l'urée; IEM = maladie héréditaire du métabolisme; CTX = xanthomatose cérébrotendineuse

Selon Sedel (2), si les examens complémentaires de 1^{er} et 2nde intention cités précédemment sont normaux, il propose le dosage de la céruloplasmine, des hexosaminidases en 3^{ème} intention, en cas d'absence de retard mental. Par contre, en cas de retard mental, une spectro-IRM, une chromatographie des acides aminés et des acides organiques sont proposés en 3^{ème} intention. En cas d'anomalie des examens complémentaires de 1^{ère} ou 2nde intention, ou d'anomalie somatique, il propose de se référer à la « table 1 » de l'article, qui correspond à la présentation des différentes maladies métaboliques, afin de définir quelle maladie métabolique est suspectée selon les arguments cliniques et paracliniques. Sedel (2) propose également une démarche diagnostic en cas de symptômes aigus à type de syndrome confusionnel, associés à des signes somatiques, tels que des troubles digestifs ou des céphalées. Dans ces cas, il propose la réalisation d'une imagerie cérébrale, d'un EEG, d'examens biologiques de routine, la recherche de toxiques, le dosage de l'ammoniémie et de l'homocystinémie; associés à l'ALA et PBG urinaire en cas d'arguments cliniques associés.

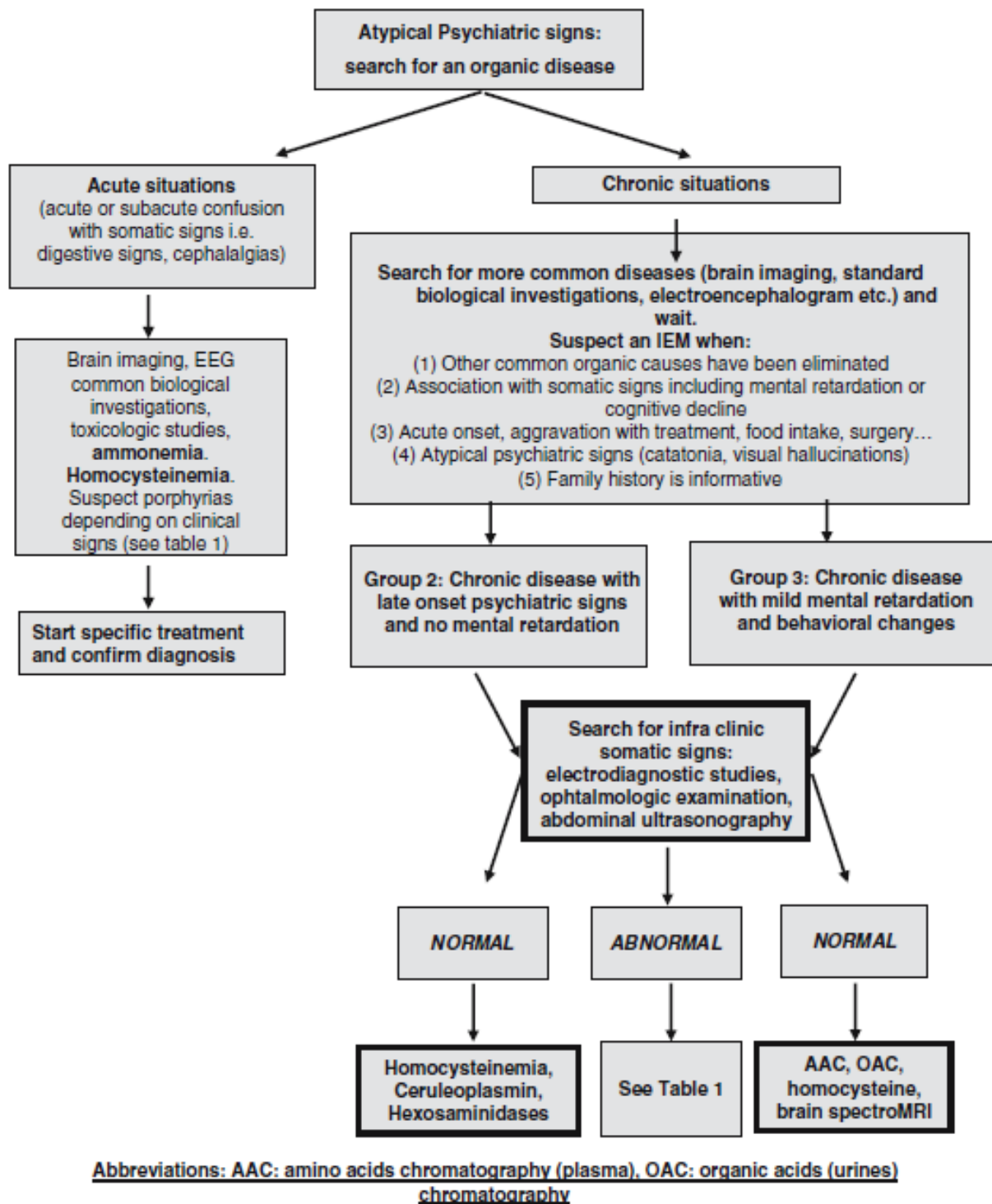


Figure 2 : Arbre décisionnel proposé par Sedel (2), chez les patients présentant des troubles psychiatriques atypiques

Selon Nia (17), en cas d'atypies psychiatriques, il est proposé de réaliser un examen clinique complet, une IRM cérébrale, un examen ophtalmologique, un examen dermatologique (pour les xanthomes), et une échographie abdominale. En

2nde intention, en cas de normalité de ces examens, il est proposé des marqueurs de dépistage : l'oxystérol, le cholestanol, l'ALA et PBG urinaire, l'ammoniémie, la céruloplasmine, et l'homocystinémie.

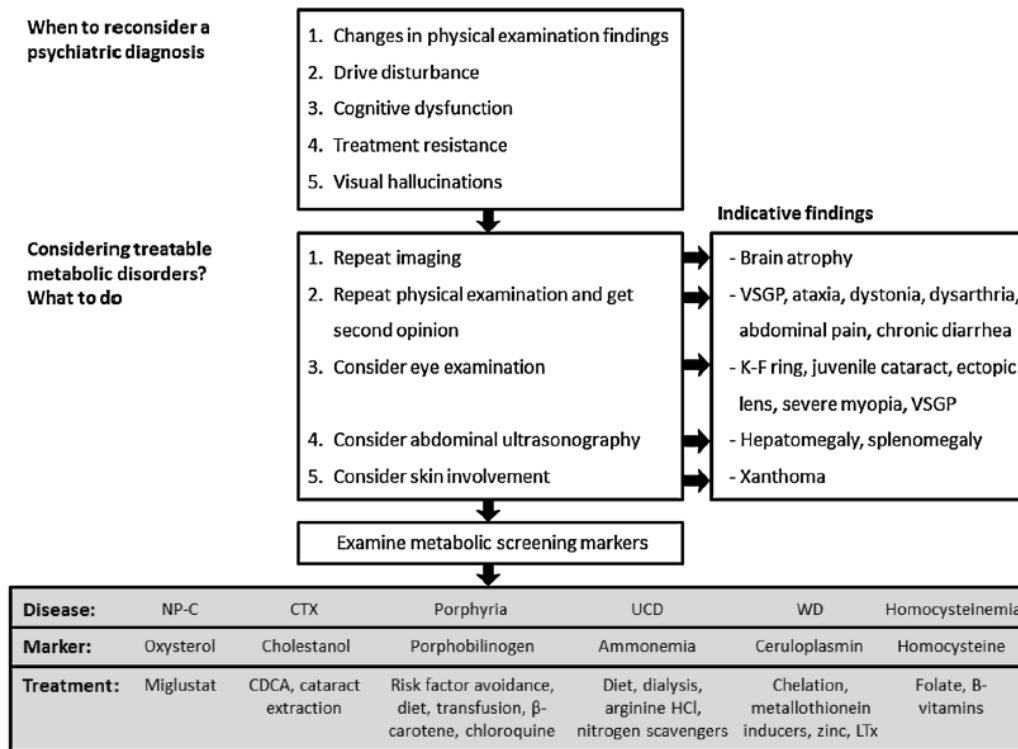


Fig. 1 Proposed algorithm defining indicative diagnostic tests for patients with possible treatable causes of organic psychiatric disease. *NP-C* Niemann-Pick disease type C, *UCD* urea cycle disorders, *VSGP* vertical supranuclear gaze palsy, *WD* Wilson's disease
CTX Cerebrotendinous xanthomatosis; *K-F* Kayser-Fleischer (ring); *LTx* liver transplantation; *NP-C* Niemann-Pick disease type C, *UCD* urea cycle disorders, *VSGP* vertical supranuclear gaze palsy, *WD* Wilson's disease

Figure 3 : Arbre décisionnel proposé par Nia (17), pour des patients présentant des troubles psychiatriques atypiques

Selon Demily (150), en cas d'atypies psychiatriques, il est proposé d'ajouter au bilan systématique de psychose (NFS, ionogramme, calcium, phosphore, magnésium, bilan hépatique, TSH, recherche de toxiques, bandelette urinaire, IRM cérébrale, EEG et ECG), un dosage de l'ammoniémie et de l'homocystinémie, que les symptômes soient aigus ou chroniques. Et d'y ajouter la réalisation d'un examen ophtalmologique et d'une échographie abdominale, en cas de symptômes psychiatriques chroniques. En cas de normalité de ces examens, et en l'absence de retard mental, il est proposé en 2nde intention le dosage de la céruloplasmine et de la cuprémie, associés aux dosages d'hexosaminidases. En cas de retard mental, les chromatographies des acides aminés sanguins et urinaires, associées à une spectro-

IRM, un dosage des neurotransmetteurs et de MTHFR dans le liquide céphalo-rachidien, sont proposés.

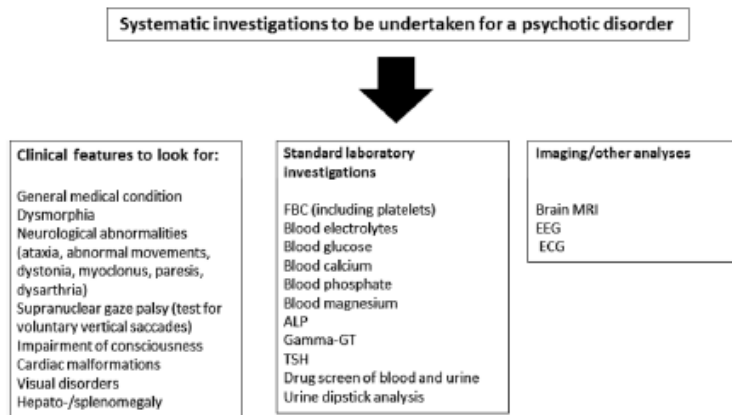


Figure 1 Systematic screening in psychotic disorders. *ALP* alkaline phosphatase, *TSH* thyroid stimulating hormone, *MRI* magnetic resonance imaging, *EEG* electroencephalography, *ECG* echocardiography.

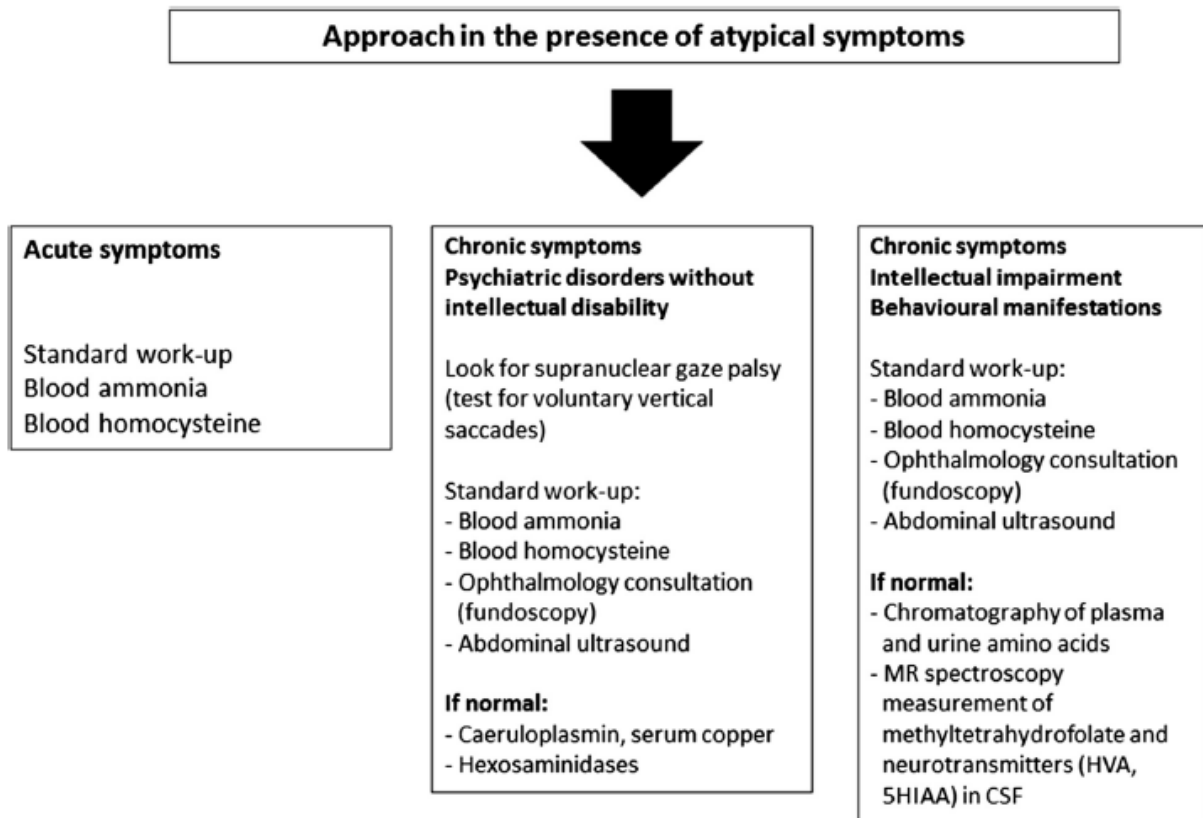


Figure 2 Algorithm for the diagnosis of hereditary metabolic disorders in the presence of atypical symptoms. *CSF* cerebrospinal fluid, *HVA* homovanillic acid, *MR* magnetic resonance, *SHIAA* 5-hydroxyindoleacetic acid.

Figure 4 : propositions des examens de dépistage systématique en cas de psychose, puis des examens en cas de symptômes atypiques, selon Demily (150)

Ainsi nous notons qu'il n'existe pas de consensus sur les explorations à réaliser. Certains différencient bien dans la démarche, les symptômes aigus des symptômes chroniques (2,150), et d'autres moins (17). Nia propose le dosage de l'oxystérol, du cholestanol ou des porphobilinogènes, ce que ne propose pas Bonnot (15,16) ou Demily (150) par exemple. Demily (150) propose par contre en première intention le dosage de l'ammoniémie ou de l'homocystéine, que la situation soit aiguë ou chronique, ce que ne proposent les autres algorithmes. La place de la spectro-IRM reste aussi à définir, elle n'est par exemple pas mentionnée dans l'algorithme de Nia (17) ou de Bonnot (15,16). De plus, ces algorithmes sont surtout établis pour les cas de psychoses et de syndromes schizophréniques, principalement de l'adulte, et ne sont pas toujours adaptés à d'autres cas (comme un autisme ou un THADA). Il existe donc de réelles différences entre ces algorithmes, mettant en évidence les difficultés de définir une démarche universelle face à la diversité des situations impliquées. Des algorithmes plus spécifiques, adaptés à chaque symptôme, sembleraient plus judicieux, comme par exemple la démarche diagnostique proposée par R. Jardri (152) pour les hallucinations, en y développant plus particulièrement les explorations métaboliques recommandées.

Il serait intéressant, dans un travail prospectif ultérieur, de comparer, dans une population de patients suivis en pédopsychiatrie, l'intérêt d'un dépistage systématique des MHM chez tous les patients, versus un dépistage de ces maladies par l'utilisation d'un des algorithmes proposés, voire de proposer de nouveaux algorithmes de diagnostic (y compris des algorithmes spécifiques de chaque symptôme, en se basant sur un tableau récapitulatif des différentes présentations psychiatriques des MHM (cf annexe 4)).

H. Physiopathologie des symptômes psychiatriques dans les maladies métaboliques

La compréhension de la neuro-anatomie fonctionnelle élémentaire permet, surtout lorsque la neuro-imagerie met en évidence des lésions, d'évoquer, par l'aspect et la topographie des lésions, les implications cliniques éventuelles (et vice versa). Les lésions du cortex peuvent entraîner un retard mental, une épilepsie, un

autisme, une atteinte motrice, des mouvements anormaux, ainsi que des troubles du comportement ou de la relation. En cas d'atteinte de la substance blanche, une atteinte motrice ou sensorielle, voire un syndrome cérébello-spastique sont à craindre. Les lésions des noyaux gris centraux peuvent entraîner des anomalies du mouvement, des dystonies, une athétose, une ataxie, ou des troubles cognitivo-comportementaux. En cas d'atteinte du cervelet, le patient présenterait une hypotonie, une ataxie, un syndrome cérébelleux. Enfin, en cas de lésion du tronc cérébral, ce sont des atteintes des paires crâniennes, des troubles de la déglutition ou des anomalies des mouvements oculaires qui sont prévisibles (153).

Les MHM à expression psychiatrique altèrent le fonctionnement ou la structure du système nerveux central par plusieurs mécanismes. Deux processus principaux ont été avancés (3): l'interruption, chez l'enfant ou l'adolescent, des processus neuro-développementaux dans les maladies métaboliques progressives, et l'altération brutale des systèmes de neurotransmetteurs, excitateurs et inhibiteurs, dans les maladies à décompensation aiguë.

Les processus de développement cérébral commencent en période embryonnaire, et se terminent à l'âge adulte. Ils impliquent de multiples procédés, utilisés à des périodes spécifiques du développement cérébral, et pouvant être altérés par certains dysfonctionnements enzymatiques. Pour exemple, nous savons que les processus de myélinisation sont perturbés dans plusieurs pathologies, comme la leucodystrophie métachromatique, l'adrénoleucodystrophie, la maladie de Niemann-Pick de type C, la xanthomathose cérébrotendineuse, l' α -mannosidase, la porphyrie aiguë intermittente, la maladie de Wilson, ou l'homocystinurie (3). L'association entre la démyélinisation et la schizophrénie (154), la psychose maniaco-dépressive ou la dépression a déjà été mise en évidence (155). Une altération du développement des connectivités synapto-dendritiques, mécanisme impliqué dans des cas de psychoses (156), existe dans la gangliosidose à GM2 (157) par exemple. Par ailleurs, Ben-Pazi (158) montre le rôle important des anomalies du métabolisme des neurotransmetteurs dans la genèse des troubles psychiatriques. En effet, une déplétion dopaminergique peut être à l'origine de dépression, alors qu'un excès dopaminergique peut être responsable de psychose, et des anomalies du métabolisme de la sérotonine peuvent être impliquées dans les

TOC ou tics. Enfin, des taux élevés de cuivre (comme dans la maladie de Wilson), en entraînant une accumulation cérébral de cuivre, peuvent jouer un rôle dans la schizophrénie, par une dys-régulation dopaminergique (159,160).

Concernant les MHM à décompensation aiguë, elles impliquent des mécanismes physiopathologiques différents. Surtees (161) a décrit les grands mécanismes impliqués : perturbations du débit sanguin cérébral, perturbations hydro-électrolytiques, altérations de l'équilibre énergétique cérébral, modifications de la barrière hémato-encéphalique, dommages liés aux radicaux libres, phénomènes d'apoptose, et surtout perturbations des neurotransmetteurs. Le fonctionnement cérébral, à priori sain initialement, est perturbé brutalement, par une altération aiguë de la balance entre les systèmes excitateurs et inhibiteurs GABAergiques et/ou glutamatergiques et/ou monoaminergiques. Des altérations du système GABAergique ont été impliquées dans des cas de psychoses, de syndromes confusionnels, dans les pathologies des troubles du cycle de l'urée (3) et dans la porphyrie aiguë intermittente (162). Une diminution de dopamine pourrait induire des dépressions (prouvée chez les animaux (163)), et une diminution de noradrénaline (164) ou de sérotonine (165), pourraient induire des dépressions ou de l'anxiété. Ces modifications monoaminergiques peuvent exister dans plusieurs maladies métaboliques, comme la porphyrie aiguë intermittente, le leucinose ou la phénylcétonurie non traitée (3).

VI. Conclusion

Les symptômes psychiatriques font partie intégrante du tableau clinique de certaines pathologies métaboliques. Ainsi, ils doivent amener, comme n'importe quels autres symptômes, à une démarche étiologique spécifique, adaptée aux autres signes associés. Parfois isolés pendant plusieurs années, ils peuvent permettre un diagnostic précoce de la maladie, permettant une prise en charge spécifique, adaptée, ayant pour objectifs de limiter voire d'éviter la survenue des complications. Les maladies métaboliques sont des maladies découvertes récemment, avec des espoirs thérapeutiques certains pour les maladies actuellement non ou peu traitables. Leur diagnostic est donc aussi important, afin de faire avancer la recherche thérapeutique. Une coordination étroite entre les psychiatres, les neurologues, généticiens et métaboliciens est primordiale pour améliorer la prise en charge de ces patients. Les psychiatres doivent rester vigilants sur les symptômes atypiques et les signes associés, qui pourraient nécessiter un avis spécialisé, à but étiologique. Les algorithmes diagnostiques proposés dans la littérature sont un outil d'aide au diagnostic, pour les praticiens confrontés à des symptômes psychiatriques. Ils ne doivent en aucun cas remplacer un avis spécialisé qui serait indiqué, car seule une coopération étroite entre pédopsychiatres et pédiatres permettra une amélioration du diagnostic et de la prise en charge de ces pathologies. Il serait intéressant, dans un travail prospectif ultérieur, de comparer, dans une population de patients suivis en pédopsychiatrie, l'intérêt d'un dépistage systématique des MHM chez tous les patients versus un dépistage de ces maladies par l'utilisation d'un des algorithmes proposés dans la littérature, voire de proposer de nouveaux algorithmes de diagnostic (y compris des algorithmes spécifiques de chaque symptôme psychiatrique).

VII. Références bibliographiques

1. Estrov Y, Scaglia F, Bodamer OA. Psychiatric symptoms of inherited metabolic disease. *J Inherit Metab Dis.* 2000 Feb;23(1):2–6.
2. Sedel F, Baumann N, Turpin J-C, Lyon-Caen O, Saudubray J-M, Cohen D. Psychiatric manifestations revealing inborn errors of metabolism in adolescents and adults. *J Inherit Metab Dis.* 2007 Oct;30(5):631–41.
3. Walterfang M, Bonnot O, Mocellin R, Velakoulis D. The neuropsychiatry of inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 2013 Jul;36(4):687–702.
4. Bonnot O, Leroy A, Lucanto R, Cohen D. Pourquoi s'intéresser à la maladie de Niemann Pick de type C quand on est psychiatre d'enfant et d'adolescent ? *Neuropsychiatr Enfance Adolesc.* 2011 Oct;59(6):385–91.
5. Chabrol B, Lonlay P de. *Maladies métaboliques héréditaires.* Rueil-Malmaison Cedex: Doin; 2011.
6. Sedel F. [Inborn errors of metabolism in adult neurology]. *Rev Neurol (Paris).* 2013 Feb;169 Suppl 1:S63–9.
7. DiMagno EP, Lowe JE, Snodgrass PJ, Jones JD. Ornithine transcarbamylase deficiency--a cause of bizarre behavior in a man. *N Engl J Med.* 1986 Sep 18;315(12):744–7.
8. Enns GM, O'Brien WE, Kobayashi K, Shinzawa H, Pellegrino JE. Postpartum "psychosis" in mild argininosuccinate synthetase deficiency. *Obstet Gynecol.* 2005 May;105(5 Pt 2):1244–6.
9. Arn PH, Hauser ER, Thomas GH, Herman G, Hess D, Brusilow SW. Hyperammonemia in women with a mutation at the ornithine carbamoyltransferase locus. A cause of postpartum coma. *N Engl J Med.* 1990 Jun 7;322(23):1652–5.
10. Eather G, Coman D, Lander C, McGill J. Carbamyl phosphate synthase deficiency: diagnosed during pregnancy in a 41-year-old. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* 2006 Jul;13(6):702–6.
11. Thurlow VR, Asafu-Adjaye M, Agalou S, Rahman Y. Fatal ammonia toxicity in an adult due to an undiagnosed urea cycle defect: under-recognition of ornithine transcarbamylase deficiency. *Ann Clin Biochem.* 2010 May;47(Pt 3):279–81.
12. Turnacioglu S, Gropman AL. Developmental and psychiatric presentations of inherited metabolic disorders. *Pediatr Neurol.* 2013 Mar;48(3):179–87.
13. Görker I, Tüzün U. Autistic-like findings associated with a urea cycle disorder in a 4-year-old girl. *J Psychiatry Neurosci JPN.* 2005 Mar;30(2):133–5.
14. Largillière C. Psychiatric manifestations in girl with ornithine transcarbamylase deficiency. *Lancet.* 1995 Apr 29;345(8957):1113.

15. Bonnot O, Klünemann HH, Sedel F, Tordjman S, Cohen D, Walterfang M. Diagnostic and treatment implications of psychosis secondary to treatable metabolic disorders in adults: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:65.
16. Bonnot O, Cohen D. [Psychiatric and cognitive signs associated with inborn errors of metabolism]. *Rev Neurol (Paris).* 2011 Dec;167(12):881–5.
17. Nia S. Psychiatric signs and symptoms in treatable inborn errors of metabolism. *J Neurol.* 2014 Sep;261 Suppl 2:S559–68.
18. Trifiletti RR, Packard AM. Metabolic disorders presenting with behavioral symptoms in the school-aged child. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 1999 Oct;8(4):791–806.
19. Kekomäki M, Toivakka E, Häkkinen V, Salaspuro M. Familial protein intolerance with deficient transport of basic amino acids. Report on an adult patient with chronic hyperammonemia. *Acta Med Scand.* 1968 Apr;183(4):357–9.
20. Akil M, Brewer GJ. Psychiatric and behavioral abnormalities in Wilson's disease. *Adv Neurol.* 1995;65:171–8.
21. Zimbrea PC, Schilsky ML. Psychiatric aspects of Wilson disease: a review. *Gen Hosp Psychiatry.* 2014 Feb;36(1):53–62.
22. Denning TR, Berrios GE. Wilson's disease. Psychiatric symptoms in 195 cases. *Arch Gen Psychiatry.* 1989 Dec;46(12):1126–34.
23. Kumar R, Datta S, Jayaseelan L, Gnanmuthu C, Kuruvilla K. The psychiatric aspects of wilson's disease-a study from a neurology unit. *Indian J Psychiatry.* 1996 Oct;38(4):208–11.
24. Ryan MM, Sidhu RK, Alexander J, Megerian JT. Homocystinuria presenting as psychosis in an adolescent. *J Child Neurol.* 2002 Nov;17(11):859–60.
25. Abbott MH, Folstein SE, Abbey H, Pyeritz RE. Psychiatric manifestations of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency: prevalence, natural history, and relationship to neurologic impairment and vitamin B6-responsiveness. *Am J Med Genet.* 1987 Apr;26(4):959–69.
26. Roze E, Gervais D, Demeret S, Ogier de Baulny H, Zittoun J, Benoist J-F, et al. Neuropsychiatric disturbances in presumed late-onset cobalamin C disease. *Arch Neurol.* 2003 Oct;60(10):1457–62.
27. Crimlisk HL. The little imitator--porphyria: a neuropsychiatric disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997 Apr;62(4):319–28.
28. Tishler PV, Woodward B, O'Connor J, Holbrook DA, Seidman LJ, Hallett M, et al. High prevalence of intermittent acute porphyria in a psychiatric patient population. *Am J Psychiatry.* 1985 Dec;142(12):1430–6.
29. McEwin R, Lawn J, Jonas CT. A survey of porphyria among psychiatric patients. *Med J Aust.* 1972 Aug 5;2(6):303–6.
30. Burgovne K, Swartz R, Ananth J. Porphyria: reexamination of psychiatric implications. *Psychother Psychosom.* 1995;64(3-4):121–30.

31. Jain G, Bennett JI, Resch DS, Godwin JE. Schizoaffective disorder with missed diagnosis of acute porphyria: a case report and overview. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2011;13(6).
32. Garver WS, Francis GA, Jelinek D, Shepherd G, Flynn J, Castro G, et al. The National Niemann-Pick C1 disease database: report of clinical features and health problems. *Am J Med Genet A.* 2007 Jun 1;143A(11):1204–11.
33. Sandu S, Jackowski-Dohrmann S, Ladner A, Haberhausen M, Bachmann C. Niemann-Pick disease type C1 presenting with psychosis in an adolescent male. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2009 Sep;18(9):583–5.
34. Walterfang M, Kornberg A, Adams S, Fietz M, Velakoulis D. Post-ictal psychosis in adolescent Niemann-Pick disease type C. *J Inherit Metab Dis.* 2010 Dec;33 Suppl 3:S63–5.
35. Patterson MC, Hendriksz CJ, Walterfang M, Sedel F, Vanier MT, Wijburg F, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: an update. *Mol Genet Metab.* 2012 Jul;106(3):330–44.
36. Wouters S, De Meirleir L, Campforts E, Lampo A. Psychosis in an adolescent girl: a common manifestation in Niemann-Pick Type C disease. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health.* 2014;8:20.
37. Bauer P, Balding DJ, Klünemann HH, Linden DEJ, Ory DS, Pineda M, et al. Genetic screening for Niemann-Pick disease type C in adults with neurological and psychiatric symptoms: findings from the ZOOM study. *Hum Mol Genet.* 2013 Nov 1;22(21):4349–56.
38. Walterfang M, Fietz M, Abel L, Bowman E, Mocellin R, Velakoulis D. Gender dimorphism in siblings with schizophrenia-like psychosis due to Niemann-Pick disease type C. *J Inherit Metab Dis.* 2009 Dec;32 Suppl 1:S221–6.
39. Turpin J-C, Baumann N. [Presenting psychiatric and cognitive disorders in adult neurolipidoses]. *Rev Neurol (Paris).* 2003 Jul;159(6-7 Pt 1):637–47.
40. Sévin M, Lesca G, Baumann N, Millat G, Lyon-Caen O, Vanier MT, et al. The adult form of Niemann-Pick disease type C. *Brain J Neurol.* 2007 Jan;130(Pt 1):120–33.
41. Fraidakis MJ. Psychiatric manifestations in cerebrotendinous xanthomatosis. *Transl Psychiatry.* 2013;3:e302.
42. Berginer VM, Foster NL, Sadowsky M, Townsend JA, Siegel GJ, Salen G. Psychiatric disorders in patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Am J Psychiatry.* 1988 Mar;145(3):354–7.
43. Kitchin W, Cohen-Cole SA, Mickel SF. Adrenoleukodystrophy: frequency of presentation as a psychiatric disorder. *Biol Psychiatry.* 1987 Nov;22(11):1375–87.
44. Ghaziuddin M, Al-Owain M. Autism spectrum disorders and inborn errors of metabolism: an update. *Pediatr Neurol.* 2013 Oct;49(4):232–6.
45. Valayannopoulos V, Boddaert N, Chabli A, Barbier V, Desguerre I, Philippe A, et al. Treatment by oral creatine, L-arginine and L-glycine in six severely affected patients with creatine transporter defect. *J Inherit Metab Dis.* 2012 Jan;35(1):151–7.

46. Al-Owain M, Kaya N, Al-Shamrani H, Al-Bakheet A, Qari A, Al-Muaigl S, et al. Autism spectrum disorder in a child with propionic acidemia. *JIMD Rep.* 2013;7:63–6.
47. Dejean de la Bâtie C, Barbier V, Valayannopoulos V, Touati G, Maltret A, Brassier A, et al. Acute psychosis in propionic acidemia: 2 case reports. *J Child Neurol.* 2014 Feb;29(2):274–9.
48. Schermuly I, Müller MJ, Müller K-M, Albrecht J, Keller I, Yakushev I, et al. Neuropsychiatric symptoms and brain structural alterations in Fabry disease. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc.* 2011 Feb;18(2):347–53.
49. Laney DA, Gruskin DJ, Fernhoff PM, Cubells JF, Ousley OY, Hipp H, et al. Social-adaptive and psychological functioning of patients affected by Fabry disease. *J Inherit Metab Dis.* 2010 Dec;33 Suppl 3:S73–81.
50. Segal P, Kohn Y, Pollak Y, Altarescu G, Galili-Weisstub E, Raas-Rothschild A. Psychiatric and cognitive profile in Anderson-Fabry patients: a preliminary study. *J Inherit Metab Dis.* 2010 Aug;33(4):429–36.
51. Waisbren SE, Potter NL, Gordon CM, Green RC, Greenstein P, Gubbels CS, et al. The adult galactosemic phenotype. *J Inherit Metab Dis.* 2012 Mar;35(2):279–86.
52. Raja M, Azzoni A, Giona F, Regis S, Grossi S, Filocamo M, et al. Movement and mood disorder in two brothers with Gaucher disease. *Clin Genet.* 2007 Oct;72(4):357–61.
53. Hyde TM, Ziegler JC, Weinberger DR. Psychiatric disturbances in metachromatic leukodystrophy. Insights into the neurobiology of psychosis. *Arch Neurol.* 1992 Apr;49(4):401–6.
54. Frey LC, Ringel SP, Filley CM. The natural history of cognitive dysfunction in late-onset GM2 gangliosidosis. *Arch Neurol.* 2005 Jun;62(6):989–94.
55. MacQueen GM, Rosebush PI, Mazurek MF. Neuropsychiatric aspects of the adult variant of Tay-Sachs disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1998;10(1):10–9.
56. Malm D, Pantel J, Linaker OM. Psychiatric symptoms in alpha-mannosidosis. *J Intellect Disabil Res JIDR.* 2005 Nov;49(Pt 11):865–71.
57. Bedilu R, Nummy KA, Cooper A, Wevers R, Smeitink J, Kleijer WJ, et al. Variable clinical presentation of lysosomal beta-mannosidosis in patients with null mutations. *Mol Genet Metab.* 2002 Dec;77(4):282–90.
58. Bäckman ML, Santavuori PR, Aberg LE, Aronen ET. Psychiatric symptoms of children and adolescents with juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis. *J Intellect Disabil Res JIDR.* 2005 Jan;49(Pt 1):25–32.
59. Lanska DJ, Lanska MJ. Klüver-Bucy syndrome in juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis. *J Child Neurol.* 1994 Jan;9(1):67–9.
60. Bax MC, Colville GA. Behaviour in mucopolysaccharide disorders. *Arch Dis Child.* 1995 Jul;73(1):77–81.
61. Nyhan WL, O'Neill JP, Jinnah HA, Harris JC. Lesch-Nyhan Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong C-T, et al., editors. *GeneReviews*(®) [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2014 Dec 30]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1149/>

62. Brunner HG, Nelen MR, van Zandvoort P, Abeling NG, van Gennip AH, Wolters EC, et al. X-linked borderline mental retardation with prominent behavioral disturbance: phenotype, genetic localization, and evidence for disturbed monoamine metabolism. *Am J Hum Genet.* 1993 Jun;52(6):1032–9.
63. Zschocke J, Hoffmann GF. *Vademecum metabolicum manuel de pédiatrie métabolique.* [Stuttgart: Schattauer; 2005.
64. Milovanović D, Djukić A, Stepanović R, Peković D, Vranjesević D. [Hartnup disease (report of 2 cases in one family)]. *Srp Arh Celok Lek.* 2000 Apr;128(3-4):97–103.
65. Dinopoulos A, Kure S, Chuck G, Sato K, Gilbert DL, Matsubara Y, et al. Glycine decarboxylase mutations: a distinctive phenotype of nonketotic hyperglycinemia in adults. *Neurology.* 2005 Apr 12;64(7):1255–7.
66. Gibson KM, Gupta M, Pearl PL, Tuchman M, Vezina LG, Snead OC, et al. Significant behavioral disturbances in succinic semialdehyde dehydrogenase (SSADH) deficiency (gamma-hydroxybutyric aciduria). *Biol Psychiatry.* 2003 Oct 1;54(7):763–8.
67. Tierney E, Nwokoro NA, Porter FD, Freund LS, Ghuman JK, Kelley RI. Behavior phenotype in the RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet.* 2001 Jan 15;98(2):191–200.
68. Ryan AK, Bartlett K, Clayton P, Eaton S, Mills L, Donnai D, et al. Smith-Lemli-Opitz syndrome: a variable clinical and biochemical phenotype. *J Med Genet.* 1998 Jul;35(7):558–65.
69. Diaz-Stransky A, Tierney E. Cognitive and behavioral aspects of Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2012 Nov 15;160C(4):295–300.
70. Fattal O, Budur K, Vaughan AJ, Franco K. Review of the literature on major mental disorders in adult patients with mitochondrial diseases. *Psychosomatics.* 2006 Feb;47(1):1–7.
71. Fattal O, Link J, Quinn K, Cohen BH, Franco K. Psychiatric comorbidity in 36 adults with mitochondrial cytopathies. *CNS Spectr.* 2007 Jun;12(6):429–38.
72. Goh S, Dong Z, Zhang Y, DiMauro S, Peterson BS. Mitochondrial dysfunction as a neurobiological subtype of autism spectrum disorder: evidence from brain imaging. *JAMA Psychiatry.* 2014 Jun;71(6):665–71.
73. Anglin RE, Garside SL, Tarnopolsky MA, Mazurek MF, Rosebush PI. The psychiatric manifestations of mitochondrial disorders: a case and review of the literature. *J Clin Psychiatry.* 2012 Apr;73(4):506–12.
74. Swift RG, Sadler DB, Swift M. Psychiatric findings in Wolfram syndrome homozygotes. *Lancet.* 1990 Sep 15;336(8716):667–9.
75. Clelland CL, Read LL, Baraldi AN, Bart CP, Pappas CA, Panek LJ, et al. Evidence for association of hyperprolinemia with schizophrenia and a measure of clinical outcome. *Schizophr Res.* 2011 Sep;131(1-3):139–45.
76. Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:32.

77. Maestri NE, Lord C, Glynn M, Bale A, Brusilow SW. The phenotype of ostensibly healthy women who are carriers for ornithine transcarbamylase deficiency. *Medicine* (Baltimore). 1998 Nov;77(6):389–97.
78. Krivitzky L, Babikian T, Lee H-S, Thomas NH, Burk-Paull KL, Batshaw ML. Intellectual, adaptive, and behavioral functioning in children with urea cycle disorders. *Pediatr Res*. 2009 Jul;66(1):96–101.
79. Serrano M, Martins C, Pérez-Dueñas B, Gómez-López L, Murgui E, Fons C, et al. Neuropsychiatric manifestations in late-onset urea cycle disorder patients. *J Child Neurol*. 2010 Mar;25(3):352–8.
80. Blans MJ, Vos PE, Faber HJ, Boers GH. Coma in a young anorexic woman. *Lancet*. 2001 Jun 16;357(9272):1944.
81. Orphanet: Intolérance aux protéines dibasiques avec lysinurie [Internet]. [cited 2014 Nov 17]. Available from: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=470&Ing=FR
82. Shaw PJ, Dale G, Bates D. Familial lysinuric protein intolerance presenting as coma in two adult siblings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989 May;52(5):648–51.
83. Sebastio G, Sperandeo MP, Andria G. Lysinuric protein intolerance: reviewing concepts on a multisystem disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2011 Feb 15;157C(1):54–62.
84. Chroni E, Lekka NP, Tsibri E, Economou A, Paschalis C. Acute, progressive akinetic-rigid syndrome induced by neuroleptics in a case of Wilson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2001;13(4):531–2.
85. Cox DW. A screening test for Wilson's disease and its application to psychiatric patients. *Can Med Assoc J*. 1967 Jan 14;96(2):83–6.
86. Trocello J-M, Chappuis P, Chainé P, Rémy P, Debray D, Duclos-Vallée J-C, et al. [Wilson disease]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2009 Aug;38(7-8):1089–98.
87. Orphanet: Homocystinurie classique [Internet]. [cited 2014 Nov 17]. Available from: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=FR&Expert=394
88. Orphanet: Acidémie méthylmalonique avec homocystinurie [Internet]. [cited 2014 Nov 17]. Available from: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=FR&data_id=710&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=homocystinurie&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Acidemie-methylmalonique-avec-homocystinurie&title=Acidemie-methylmalonique-avec-homocystinurie&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=FR&data_id=710&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=homocystinurie&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Acidemie-methylmalonique-avec-homocystinurie&title=Acidemie-methylmalonique-avec-homocystinurie&search=Disease_Search_Simple)
89. Elder GH. Molecular genetics of disorders of haem biosynthesis. *J Clin Pathol*. 1993 Nov;46(11):977–81.
90. Orphanet: Porphyrie aigue intermittente [Internet]. [cited 2014 Nov 17]. Available from: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=FR&data_id=11302&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=porphyrie&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Porphyrie-aigue-intermittente&title=Porphyrie-aigue-intermittente&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=FR&data_id=11302&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=porphyrie&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Porphyrie-aigue-intermittente&title=Porphyrie-aigue-intermittente&search=Disease_Search_Simple)

91. Goldberg A. Acute intermittent porphyria: a study of 50 cases. *Q J Med.* 1959 Apr;28(110):183–209.
92. Stein JA, Tschudy DP. Acute intermittent porphyria. A clinical and biochemical study of 46 patients. *Medicine (Baltimore).* 1970 Jan;49(1):1–16.
93. Kumar B. Acute intermittent porphyria presenting solely with psychosis: a case report and discussion. *Psychosomatics.* 2012 Oct;53(5):494–8.
94. Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, Kushner JP, Pierach CA, Pimstone NR, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med.* 2005 Mar 15;142(6):439–50.
95. Orphanet: Maladie de Niemann Pick type C [Internet]. [cited 2014 Nov 30]. Available from: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=853&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Niemann-Pick-type-C&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Maladie-de-Niemann-Pick-type-C&title=Maladie-de-Niemann-Pick-type-C&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=853&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Niemann-Pick-type-C&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Maladie-de-Niemann-Pick-type-C&title=Maladie-de-Niemann-Pick-type-C&search=Disease_Search_Simple)
96. Tyvaert L, Stojkovic T, Cuisset J-M, Vanier M-T, Turpin J-C, De Sèze J, et al. [Presentation of Niemann-Pick type C disease with psychiatric disturbance in an adult]. *Rev Neurol (Paris).* 2005 Mar;161(3):318–22.
97. Klünemann H-H, Santosh PJ, Sedel F. Treatable metabolic psychoses that go undetected: what Niemann-Pick type C can teach us. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2012 Sep;16(3):162–9.
98. Bonnot O, Fraidakis MJ, Lucanto R, Chauvin D, Kelley N, Plaza M, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis presenting with severe externalized disorder: improvement after one year of treatment with chenodeoxycholic Acid. *CNS Spectr.* 2010 Apr;15(4):231–6.
99. Keren Z, Falik-Zaccai TC. Cerebrotendinous xanthomatosis (CTX): a treatable lipid storage disease. *Pediatr Endocrinol Rev PER.* 2009 Sep;7(1):6–11.
100. Walterfang M, Wood SJ, Velakoulis D, Copolov D, Pantelis C. Diseases of white matter and schizophrenia-like psychosis. *Aust N Z J Psychiatry.* 2005 Sep;39(9):746–56.
101. Krivit W, Lockman LA, Watkins PA, Hirsch J, Shapiro EG. The future for treatment by bone marrow transplantation for adrenoleukodystrophy, metachromatic leukodystrophy, globoid cell leukodystrophy and Hurler syndrome. *J Inherit Metab Dis.* 1995;18(4):398–412.
102. Clark AJ, Rosenberg EH, Almeida LS, Wood TC, Jakobs C, Stevenson RE, et al. X-linked creatine transporter (SLC6A8) mutations in about 1% of males with mental retardation of unknown etiology. *Hum Genet.* 2006 Jul;119(6):604–10.
103. Boddaert N, Ribeiro M, Touati G, Mention K, Valayanopoulos V, Nihoul-Fékété C, et al. [Radiological innovations in the screening and diagnosis of the inborn errors of metabolism]. *Médecine Sci MS.* 2005 Nov;21(11):981–6.
104. Orphanet: Acidemie propionique [Internet]. [cited 2014 Nov 19]. Available from: <http://www.orpha.net/consor/cgi->

- bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=3557&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=acidemie-propionique&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Acidemie-propionique&title=Acidemie-propionique&search=Disease_Search_Simple
105. Chapman KA, Gropman A, MacLeod E, Stagni K, Summar ML, Ueda K, et al. Acute management of propionic acidemia. *Mol Genet Metab.* 2012 Jan;105(1):16–25.
 106. Müller MJ, Müller K-M, Dascalescu A, Whybra C, Baron K, Scheurich A, et al. [Psychiatric and neuropsychological signs and symptoms in patients with fabry disease: literature review]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2005 Nov;73(11):687–93.
 107. Morel CF, Clarke JTR. The use of agalsidase alfa enzyme replacement therapy in the treatment of Fabry disease. *Expert Opin Biol Ther.* 2009 May;9(5):631–9.
 108. Rauschka H, Colsch B, Baumann N, Wevers R, Schmidbauer M, Krammer M, et al. Late-onset metachromatic leukodystrophy: genotype strongly influences phenotype. *Neurology.* 2006 Sep 12;67(5):859–63.
 109. Solders M, Martin DA, Andersson C, Remberger M, Andersson T, Ringdén O, et al. Hematopoietic SCT: a useful treatment for late metachromatic leukodystrophy. *Bone Marrow Transplant.* 2014 Aug;49(8):1046–51.
 110. Orphanet: Maladie de Tay Sachs [Internet]. [cited 2014 Nov 18]. Available from: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=845
 111. Neudorfer O, Pastores GM, Zeng BJ, Gianutsos J, Zaroff CM, Kolodny EH. Late-onset Tay-Sachs disease: phenotypic characterization and genotypic correlations in 21 affected patients. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2005 Feb;7(2):119–23.
 112. Shapiro BE, Pastores GM, Gianutsos J, Luzy C, Kolodny EH. Miglustat in late-onset Tay-Sachs disease: a 12-month, randomized, controlled clinical study with 24 months of extended treatment. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2009 Jun;11(6):425–33.
 113. Orphanet: Alpha mannosidose Deficit en alpha D mannosidase lysosomale [Internet]. [cited 2014 Nov 18]. Available from: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=3&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=mannosidase&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Alpha-mannosidose--Deficit-en-alpha-D-mannosidase-lysosomale-&title=Alpha-mannosidose--Deficit-en-alpha-D-mannosidase-lysosomale-&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=3&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=mannosidase&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Alpha-mannosidose--Deficit-en-alpha-D-mannosidase-lysosomale-&title=Alpha-mannosidose--Deficit-en-alpha-D-mannosidase-lysosomale-&search=Disease_Search_Simple)
 114. Borgwardt L, Lund AM, Dali CI. Alpha-mannosidosis - a review of genetic, clinical findings and options of treatment. *Pediatr Endocrinol Rev PER.* 2014 Sep;12 Suppl 1:185–91.
 115. Borgwardt L, Dali CI, Fogh J, Månsson JE, Olsen KJ, Beck HC, et al. Enzyme replacement therapy for alpha-mannosidosis: 12 months follow-up of a single centre, randomised, multiple dose study. *J Inherit Metab Dis.* 2013 Nov;36(6):1015–24.
 116. Yesilipek AM, Akcan M, Karasu G, Uygun V, Kupesiz A, Hazar V. Successful unrelated bone marrow transplantation in two siblings with alpha-mannosidosis. *Pediatr Transplant.* 2012 Nov;16(7):779–82.

117. Gourrier E, Thomas MP, Munnich A, Poenaru L, Asensi D, Jan D, et al. [Beta mannosidosis: a new case]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie*. 1997 Feb;4(2):147–51.
118. Krivit W. Allogeneic stem cell transplantation for the treatment of lysosomal and peroxisomal metabolic diseases. *Springer Semin Immunopathol*. 2004 Nov;26(1-2):119–32.
119. Orphanet: Ceroide lipofuscinose neuronale juvenile Maladie de Batten [Internet]. [cited 2015 Jan 14]. Available from: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=11290&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=maladie-de-batten&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Ceroide-lipofuscinose-neuronale-juvenile--Maladie-de-Batten-&title=Ceroide-lipofuscinose-neuronale-juvenile--Maladie-de-Batten-&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=11290&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=maladie-de-batten&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Ceroide-lipofuscinose-neuronale-juvenile--Maladie-de-Batten-&title=Ceroide-lipofuscinose-neuronale-juvenile--Maladie-de-Batten-&search=Disease_Search_Simple)
120. Orphanet: Mucopolysaccharidose type 2 [Internet]. [cited 2014 Nov 18]. Available from: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=131&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Mucopolysaccharidose&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Mucopolysaccharidose-type-2&title=Mucopolysaccharidose-type-2&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=131&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Mucopolysaccharidose&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Mucopolysaccharidose-type-2&title=Mucopolysaccharidose-type-2&search=Disease_Search_Simple)
121. Noh H, Lee JI. Current and potential therapeutic strategies for mucopolysaccharidoses. *J Clin Pharm Ther*. 2014 Jun;39(3):215–24.
122. Kállay K, Liptai Z, Benyó G, Kassa C, Goda V, Sinkó J, et al. Successful unrelated umbilical cord blood transplantation in Lesch-Nyhan syndrome. *Metab Brain Dis*. 2012 Jun;27(2):193–6.
123. Orphanet: Maladie de Hartnup [Internet]. [cited 2014 Nov 18]. Available from: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=502&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Hartnup&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Maladie-de-Hartnup&title=Maladie-de-Hartnup&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=502&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Hartnup&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Maladie-de-Hartnup&title=Maladie-de-Hartnup&search=Disease_Search_Simple)
124. Bougeon P-H. Solutions thérapeutiques dans l'encéphalopathie à glycine. *Actual Pharm*. 2011 Jan;50(502):40–2.
125. Genton P. La maladie de Lafora (EPM2). *Rev Neurol (Paris)*. 2007 Jan;163(1):47–53.
126. Orphanet: Acidurie 4 hydroxybutyrique Deficit en succinate semi aldehyde deshydrogenase [Internet]. [cited 2014 Nov 28]. Available from: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=402&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Deficit-en-succinate-semi-aldehyde-deshydrogenase&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Acidurie-4-hydroxybutyrique--Deficit-en-succinate-semi-aldehyde-deshydrogenase-&title=Acidurie-4-hydroxybutyrique--Deficit-en-succinate-semi-aldehyde-deshydrogenase-&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=402&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Deficit-en-succinate-semi-aldehyde-deshydrogenase&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Acidurie-4-hydroxybutyrique--Deficit-en-succinate-semi-aldehyde-deshydrogenase-&title=Acidurie-4-hydroxybutyrique--Deficit-en-succinate-semi-aldehyde-deshydrogenase-&search=Disease_Search_Simple)
127. Chalès G, Guggenbuhl P. Mucopolysaccharidoses et oligosaccharidoses. *EMC - Rhumatol-Orthopédie*. 2004 Sep;1(5):395–405.

128. Malm G, Månsson J-E, Winiarski J, Mosskin M, Ringdén O. Five-year follow-up of two siblings with aspartylglucosaminuria undergoing allogeneic stem-cell transplantation from unrelated donors. *Transplantation*. 2004 Aug 15;78(3):415–9.
129. Vamecq J, Dessein A-F, Fontaine M, Briand G, Porchet N, Latruffe N, et al. Mitochondrial dysfunction and lipid homeostasis. *Curr Drug Metab*. 2012 Dec;13(10):1388–400.
130. Anglin RE, Rosebush PI, Mazurek MF. Treating psychiatric illness in patients with mitochondrial disorders. *Psychosomatics*. 2010 Apr;51(2):179; author reply 179–80.
131. Orphanet: MELAS [Internet]. [cited 2015 Mar 11]. Available from: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=63&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=melas&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=MELAS&title=MELAS&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=63&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=melas&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=MELAS&title=MELAS&search=Disease_Search_Simple)
132. Kumar S. Wolfram syndrome: important implications for pediatricians and pediatric endocrinologists. *Pediatr Diabetes*. 2010 Feb;11(1):28–37.
133. Orphanet: Syndrome de Wolfram [Internet]. [cited 2015 Mar 11]. Available from: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=812&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=wolfram&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Syndrome-de-Wolfram&title=Syndrome-de-Wolfram&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=812&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=wolfram&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Syndrome-de-Wolfram&title=Syndrome-de-Wolfram&search=Disease_Search_Simple)
134. Bessahraoui M, Paquis V, Rouzier C, Bouziane-Nedjadi K, Naceur M, Niar S, et al. Syndrome de Wolfram familial. *Arch Pédiatrie*. 2014 Nov;21(11):1229–32.
135. Thioulouse E, Berthe M-C, Couderc R. Les aminoacidopathies héréditaires (AAH). *Rev Francoph Lab*. 2010 Sep;2010(425):53–64.
136. Grody WW, Chang RJ, Panagiotis NM, Matz D, Cederbaum SD. Menstrual cycle and gonadal steroid effects on symptomatic hyperammonaemia of urea-cycle-based and idiopathic aetiologies. *J Inherit Metab Dis*. 1994;17(5):566–74.
137. Mention K, Dobbelaere D, Leclerc F. Maladies orphelines : ce que les pédiatres peuvent apprendre aux réanimateurs d'adultes. *Réanimation*. 2007 août;16(4):267–70.
138. Weber SL, Segal S, Packman W. Inborn errors of metabolism: psychosocial challenges and proposed family systems model of intervention. *Mol Genet Metab*. 2012 Apr;105(4):537–41.
139. Cascales T, Baruteau J. Prise en charge psychologique des enfants avec une maladie héréditaire du métabolisme. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc*. 2013 juillet;61(4):259–66.
140. Wilson JM, Jungner YG. [Principles and practice of mass screening for disease]. *Bol Oficina Sanit Panam Pan Am Sanit Bur*. 1968 Oct;65(4):281–393.
141. Roussey M. Une ère nouvelle pour le dépistage néonatal en France ? *Arch Pédiatrie*. 2012 février;19(2):109–10.

142. Huang X, Yang L, Tong F, Yang R, Zhao Z. Screening for inborn errors of metabolism in high-risk children: a 3-year pilot study in Zhejiang Province, China. *BMC Pediatr.* 2012;12:18.
143. Gu X, Han L, Gao X, Yan Y, Ye J, Qiu W. [A pilot study of selective screening for high risk children with inborn error of metabolism using tandem mass spectrometry in China]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi Chin J Pediatr.* 2004 Jun;42(6):401–4.
144. Han LS, Ye J, Qiu WJ, Gao XL, Wang Y, Gu XF. Selective screening for inborn errors of metabolism on clinical patients using tandem mass spectrometry in China: a four-year report. *J Inherit Metab Dis.* 2007 Aug;30(4):507–14.
145. Liao H-C, Chiang C-C, Niu D-M, Wang C-H, Kao S-M, Tsai F-J, et al. Detecting multiple lysosomal storage diseases by tandem mass spectrometry--a national newborn screening program in Taiwan. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 2014 Apr 20;431:80–6.
146. Johnstone EC, Cooling NJ, Frith CD, Crow TJ, Owens DG. Phenomenology of organic and functional psychoses and the overlap between them. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 1988 Dec;153:770–6.
147. Teeple RC, Caplan JP, Stern TA. Visual hallucinations: differential diagnosis and treatment. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2009;11(1):26–32.
148. Cutting J. The phenomenology of acute organic psychosis. Comparison with acute schizophrenia. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 1987 Sep;151:324–32.
149. Horiguchi J, Miyaoka T, Shinno H. Pathogenesis and symptomatology of hallucinations (delusions) of organic brain disorder and schizophrenia. *Psychogeriatr Off J Jpn Psychogeriatr Soc.* 2009 Jun;9(2):73–6.
150. Demily C, Sedel F. Psychiatric manifestations of treatable hereditary metabolic disorders in adults. *Ann Gen Psychiatry.* 2014;13:27.
151. Saudubray J-M. Neurometabolic disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2009 Oct;32(5):595–6.
152. Jardri R, Delion P, Goëb J-L. [Hallucinations in children and adolescents: diagnostic and treatment strategies]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2010 Apr;39(4):420–30.
153. Landrieu P, Tardieu M. *Neurologie pédiatrique.* Paris: Masson; 2001.
154. Herring NR, Konradi C. Myelin, copper, and the cuprizone model of schizophrenia. *Front Biosci Sch Ed.* 2011;3:23–40.
155. Regenold WT, Phatak P, Marano CM, Gearhart L, Viens CH, Hisley KC. Myelin staining of deep white matter in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia, bipolar disorder, and unipolar major depression. *Psychiatry Res.* 2007 Jun 30;151(3):179–88.
156. McGlashan TH, Hoffman RE. Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity. *Arch Gen Psychiatry.* 2000 Jul;57(7):637–48.
157. Walkley SU, Baker HJ, Rattazzi MC. Initiation and growth of ectopic neurites and meganeurites during postnatal cortical development in ganglioside storage disease. *Brain Res Dev Brain Res.* 1990 Feb 1;51(2):167–78.

158. Ben-Pazi H, Jaworowski S, Shalev RS. Cognitive and psychiatric phenotypes of movement disorders in children: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2011 Dec;53(12):1077–84.
159. Wolf TL, Kotun J, Meador-Woodruff JH. Plasma copper, iron, ceruloplasmin and ferroxidase activity in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2006 Sep;86(1-3):167–71.
160. Jeon B, Kim JM, Jeong JM, Kim KM, Chang YS, Lee DS, et al. Dopamine transporter imaging with [123I]-beta-CIT demonstrates presynaptic nigrostriatal dopaminergic damage in Wilson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Jul;65(1):60–4.
161. Surtees R, Leonard JV. Acute metabolic encephalopathy: a review of causes, mechanisms and treatment. *J Inherit Metab Dis*. 1989;12 Suppl 1:42–54.
162. Müller WE, Snyder SH. delta-Aminolevulinic acid: influences on synaptic GABA receptor binding may explain CNS symptoms of porphyria. *Ann Neurol*. 1977 Oct;2(4):340–2.
163. Santiago RM, Barbieiro J, Lima MMS, Dombrowski PA, Andreatini R, Vital MABF. Depressive-like behaviors alterations induced by intranigral MPTP, 6-OHDA, LPS and rotenone models of Parkinson's disease are predominantly associated with serotonin and dopamine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010 Aug 16;34(6):1104–14.
164. Miller HL, Delgado PL, Salomon RM, Berman R, Krystal JH, Heninger GR, et al. Clinical and biochemical effects of catecholamine depletion on antidepressant-induced remission of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1996 Feb;53(2):117–28.
165. Fernandez SP, Gaspar P. Investigating anxiety and depressive-like phenotypes in genetic mouse models of serotonin depletion. *Neuropharmacology*. 2012 Jan;62(1):144–54.

VIII. Annexes

Annexe 1 : Questionnaire complet diffusé par la FR2SM aux psychiatres, pédopsychiatres et internes en psychiatrie de la Région Nord-Pas-de-Calais

1-Quel est votre terrain d'activité ? (choix multiples)

- psychiatrie adulte
- pédopsychiatrie
- interne en psychiatrie
- hôpital public
- clinique privée
- cabinet libéral
- institution tel que CAMPS, CMP, ...
- département 59
- département 62
- autre département

2-Quel est votre âge ?

3-Quelle(s) situation(s), parmi la liste suivante, vous ferai(en)t penser à une maladie métabolique à expression psychiatrique ? (plusieurs choix possibles)

- début aigu des symptômes psychiatriques
- début chronique des symptômes psychiatriques
- âge d'apparition des symptômes psychiatriques pendant l'enfance/adolescence
- âge d'apparition des symptômes psychiatriques à l'âge adulte
- stabilité des symptômes au cours du temps
- fluctuation des symptômes
- déclenchement des symptômes dans un contexte fébrile
- déclenchement des symptômes dans un contexte de jeûne
- déclenchement des symptômes en période menstruel

- déclenchement des symptômes après une chirurgie
- réaction inattendue à un psychotrope
- hallucinations visuelles
- hallucinations auditives
- hallucinations nociceptives
- phobies
- confusion
- catatonie
- mélancolie
- anxiété
- Troubles Obsessionnels Compulsifs
- symptômes maniaques
- autres : (champ libre)

4-Que feriez-vous si vous suspectiez une organicité, et plus particulièrement une maladie métabolique chez un de vos patients?

- Recherche bibliographique
- Avis auprès du médecin généraliste du service
- Avis auprès d'un neurologue ou neuro-pédiatre
- Avis auprès d'un médecin métabolicien
- Prescription d'examens complémentaires sans avis extérieur
- Autre : (champ libre)

5-Parmi ces maladies métaboliques, lesquelles présentent des symptômes psychiatriques d'après vous ? (choix multiples)

- Hémochromatose
- Maladie de Wilson
- Porphyrie aigue intermittente
- Tyrosinémie
- galactosémie
- Troubles du cycle de l'urée
- Homocystinurie
- Maladie de Niemann-Pick de type C

- Maladie de Gaucher
- Adrénoleucotrystrophie
- syndrome de Zellweger
- acidurie méthylmalonique
- Leucodystrophie métachromatique
- Syndrome d'hartnup

6-Avez-vous déjà vu en consultation une/plusieurs patients présentant une maladie métabolique connue ?

7-Si oui : quelle(s) étai(en)t la/leur tranche(s) d'âge ?

- 0-10 ans
- 11-15ans 3mois
- 15ans 4mois-20 ans
- 21-30 ans
- 31-40 ans
- 40-50 ans
- plus de 50 ans

8-De quelle(s) pathologie(s) souffrait-il ? (champ libre)

Annexe 2 : Les signes organiques orientant vers une maladie métabolique

Syndrome dysmorphique

- Homocystinurie par déficit en CbS (Marfan-like)
- MPS II et III (traits grossiers)
- Syndrome de Smith-Lemli-Opitz
- α - et β -mannosidase
- aspartylglucosaminurie

Troubles digestifs (diarrhée, constipation, douleurs abdominales, vomissements)

- Cycle de l'urée
- intolérance aux protéines dibasiques avec lysinurie
- Porphyrie aiguë intermittente
- Maladie de Fabry
- Acidémie propionique
- syndrome de Smith-Lemli-Opitz
- cytopathies mitochondriales
- xanthomatose cérébrotendineuse
- MPS type II (et III)
- aspartylglucosaminurie

Hépatomégalie / atteinte hépatique

- Maladie de Niemann-Pick type C
- intolérance aux protéines dibasiques avec lysinurie
- xanthomatose cérébrotendineuse
- maladie de Wilson

Splénomégalie

- Maladie de Niemann-Pick type C
- intolérance aux protéines dibasiques avec lysinurie

Ictère néonatal

- xanthomatose cérébrotendineuse
- maladie de Niemann-Pick de type C

Atteinte pancréatique

- Cytopathies mitochondriales
- Acidémie propionique

Thromboses

- Homocystinurie par déficit en CbS
- Homocystinurie par déficit en MTHFR

Anomalies ophtalmologiques

1. cataracte

- xanthomatose cérébrotendineuse
- syndrome de Smith-Lemli-Opitz
- cytopathies mitochondriales

2. atrophie optique

- cytopathies mitochondriales

3. myopie sévère / luxation du cristallin

- homocystinurie par déficit en CbS

4. rétinite pigmentaire

- MPS
- Céroïde lipofuscinose type 3
- cytopathies mitochondriales
- adrénoleucodystrophie

5. anneau de Kayser-Fleischer (au fond d'œil)

- maladie de Wilson

6. opacités cornéennes

- maladie de Fabry
- maladie de Wilson
- MPS

Anomalies dermatologiques

1. Xanthomes

- Xanthomatose cérébrotendineuse

2. Photosensibilité

- Porphyries
- Syndrome d'Hartnup
- syndrome de Smith-Lemli-Opitz

3. angiokeratomes :

- β -mannosidase
- maladie de Fabry
- aspartylglucosaminurie

Atteinte articulaire

- Syndrome de Lesch-nyhan

Atteinte cardiaque

- MPS type II
- homocystinurie par troubles du métabolisme de la cobalamine
- acidémie propionique
- maladie de Fabry
- syndrome de Smith-Lemli-Opitz
- cytopathies mitochondriales

Atteinte rénale

- intolérance aux protéines dibasiques avec lysinurie

- homocystinurie par troubles du métabolisme de la cobalamine
- Syndrome de Lesch-nyhan
- Maladie de Fabry
- Cytopathies mitochondriales
- Hyperprolinémie

Atteinte pulmonaire

- intolérance aux protéines dibasiques avec lysinurie
- β -mannosidase

Atteinte hématologiques

- intolérance aux protéines dibasiques avec lysinurie
- homocystinurie par troubles du métabolisme de la cobalamine
- acidémie propionique
- α -mannosidase (déficit immunitaire)
- Syndrome de Lesch-nyhan

Surdité

- Cytopathies mitochondriales
- α - et β -mannosidase
- maladie de Fabry
- adrénoleucodystrophie
- MPS type II

Anomalies neurologiques :

1. Retard mental

- Cycle de l'urée
- intolérance aux protéines dibasiques avec lysinurie
- homocystinurie par déficit en CbS
- homocystinurie par déficit en MTHFR
- déficits primitifs de synthèse et de transport de la créatine

- MPS type II et III
- Syndrome de Lesch-nyhan
- Déficit en mono-amine oxydase
- Syndrome d'Hartnup
- Hyperglycinémie sans cétose
- Déficit en SSADH
- syndrome de Smith-Lemli-Opitz
- aspartylglucosaminurie
- cytopathies mitochondriales

2. démence

- maladie de Niemann-Pick de type C
- xanthomatose cérébrotendineuse
- adrénoleucodystrophie
- leucodystrophie métachromatique
- gangliosidose à GM2
- α -mannosidase
- céréoïde lipofuscinose de type 3
- MPS type II et III
- Maladie de Lafora
- Cytopathies mitochondriales

3. Episodes de coma / syndrome confusionnel :

- Cycle de l'urée
- intolérance aux protéines dibasiques avec lysinurie
- homocystinurie par troubles du métabolisme de la cobalamine
- porphyrie aiguë intermittente
- acidémie propionique
- Hyperglycinémie sans cétose

4. Dystonies

- Gangliosidose à GM2
- Maladie de Niemann-Pick type C
- Leucodystrophie métachromatique
- Xanthomatose cérébrotendineuse

- Maladie de Wilson
- Déficits de synthèse et de transport de la créatine
- Homocystinurie par déficit en CbS
- Cytopathies mitochondriales
- Syndrome de Lesch-nyhan

5. Syndrome extrapyramidal

- Maladie de Wilson
- Homocystinurie par déficit en CbS
- Gangliosidose à GM2
- Maladie de Niemann-Pick de type C
- déficits primitifs de synthèse et de transport de la créatine
- Cytopathies mitochondriales
- Syndrome de Lesch-nyhan
- Céroïde lipofuscinose de type 3

6. Syndrome pyramidal

- Xanthomatose cérébrotendineuse
- Porphyrie aiguë intermittente (lors des accès)
- Cycle de l'urée (lors des accès)
- Intolérance aux protéines dibasiques avec lysinurie (lors des accès)
- leucodystrophie métachromatique
- α -mannosidase
- céroïde lipofuscinose de type 3
- syndrome d'Hartnup
- Hyperglycinémie sans cétose
- Gangliosidose à GM2
- Homocystinurie par déficit en MTHFR

7. Ataxie

- Maladie de Niemann-Pick de type C
- Xanthomatose cérébrotendineuse
- Adrénoleucodystrophie

- leucodystrophie métachromatique
- Gangliosidose à GM2
- α -mannosidase
- syndrome d'Hartnup
- Déficit en SSADH
- Cytopathies mitochondriales
- Acidémie propionique
- Troubles du cycle de l'urée

8. Neuropathies périphériques

- Porphyrie aiguë intermittente
- Cytopathies mitochondriales
- adrénoleucodystrophie
- Xanthomatose cérébrotendineuse
- leucodystrophie métachromatique
- homocystinurie par déficit en MTHFR

9. Epilepsie

- Porphyrie aiguë intermittente
- Cytopathies mitochondriales
- Maladie de Niemann-Pick type C
- Homocystinurie par déficit en CbS
- homocystinurie par déficit en MTHFR
- homocystinurie par troubles du métabolisme de la cobalamine
- Adrénoleucodystrophie
- déficits primitifs de synthèse et de transport de la créatine
- acidémie propionique
- leucodystrophie métachromatique
- β -mannosidase
- céréoïde lipofuscinose de type 3
- MPS type II et III
- Hyperglycinémie sans cétose
- Maladie de Lafora
- Déficit en SSADH

- hyperprolinémie

10. Hémiparésie/paraparésie

- Leucodystrophie métachromatique
- Xanthomatose cérébrotendineuse
- Troubles de la reméthylation de l'homocystéine (troubles métabolisme de la cobalamine)
- adrénoleucodystrophie
- homocystinurie par déficit en MTHFR

11. Sclérose combinée de la moelle

- homocystinurie par déficit en MTHFR
- homocystinurie par troubles du métabolisme de la cobalamine

12. Paralyse supra-nucléaire

- Maladie de Niemann-Pick de type C

13. Syndrome d'amyotrophie spinale

- Gangliosidose à GM2

14. Accidents vasculaires cérébraux

- Homocystinurie par déficit en CbS
- Syndrome Melas (pseudo-épisodes)
- Maladie de Fabry

Annexe 3 = anomalies à l'IRM cérébrale, orientant vers une MHM à expression
psychiatrique

• **Atteinte de la substance grise (cortex)**

Hypersignaux T2 et/ou FLAIR corticaux

- porphyrie aigue intermittente

Atrophie corticale (: augmentation des espaces péri cérébraux, élargissement des sillons corticaux) et/ou sous-corticale (augmentation « passive » de la taille des ventricules latéraux)

- Maladie de Niemann-Pick type C (+ atrophie du thalamus, du striatum, des hippocampes, du diencéphale, du cervelet)
- Ceroïde lipofuscinose type 3 (+ cervelet, corps calleux)
- GM2 Gangliosidose
- Xanthomatose cérébro-tendineuse (avec hypersignal T2 des noyaux dentelés)
- Troubles de la reméthylation de l'homocystéine (troubles métabolisme de la cobalamine)

Séquelles ischémiques

- Homocystinurie par déficit en CbS
- Maladie de Fabry
- Cytopathies mitochondriales (MELAS)

Œdème cérébral

- Troubles du cycle de l'urée, intolérance aux protéines dibasiques avec lysinurie (en cas de décompensation hyperammonémique)

• **Atteinte de la substance blanche : leucodystrophie**

Hypersignaux en T2 et en FLAIR de la substance blanche sus-tentorielle et/ou sous tentorielle

- Maladie de Niemann-Pick type C

Lésions de démyélinisation (iso- à légèrement hypointense en pondération T1 et hyperintense en T2 ; hypersignaux particulièrement visibles sur la séquence FLAIR)

- adrénoleucodystrophie (démyélinisation débutant dans la région pariéto-occipitale, à évolution antérieure)
- leucodystrophie métachromatique (lésions diffuses, bilatérales, péri-ventriculaires, à prédominance fronto-temporale, épargnant les fibres en U)
- xanthomatose cérébro-tendineuse
- porphyrie aiguë intermittente (prédominance postérieure des lésions)
- homocystinurie par déficit en MTHFR ou par troubles du métabolisme de la cobalamine
- α -mannosidase (lésions surtout péri-ventriculaires ou postérieurs)
- maladie de Fabry

Hypersignaux en T2 du corps calleux

- Maladie de Niemann-Pick type C
- Adrénoleucodystrophie

- **Atteinte des noyaux gris centraux**

Hypersignaux T2 des noyaux gris centraux

- maladie de Wilson

Hypersignaux T2 du pallidum

- déficit en SSADH

Hypersignaux T1 de la partie postérieure du thalamus

- maladie de Fabry

Nécrose des noyaux gris centraux

- Cytopathies mitochondriales
- Aciduries organiques

Atrophie des noyaux gris centraux

- Maladie de Niemann-Pick type C (atrophie du thalamus, du striatum)
- Céroïde lipofuscinose type 3 (corps calleux)

- **Atteinte du cervelet**

Anomalies du noyau dentelé du cervelet :

- xanthomatose cérébro-tendineuse

Atrophie cérébelleuse

- Gangliosidose GM2
- Maladie de Niemann-Pick type C
- Céroïde lipofuscinose type 3
- α -mannosidose
- xanthomatose cérébrotendineuse

- **Atteinte atrophique du tronc cérébral**

- Maladie de Niemann-Pick type C

Annexe 4 : tableau récapitulatif des manifestations psychiatriques dans les MHM

	autisme	Psychose / schizo-phrénie	Dépression	Confusion	Hallucinations	catatonie	Troubles du comportement	THADA
Cycle de l'urée	+	+	+	+	+	+	+	+
Intolérance protéines dibasiques avec lysinurie		+		+	+		+	
Maladie de Wilson		+	+		+	+	+	
Homocystinurie		+	+	+	+	+	+	+
déficit en CbS		+/-	+				+	+
déficit en MTHFR	+/(cas)	+	+	+	+	+/-	+	
troubles cobalamine		+/-		+	+		+	
Porphyrie aiguë intermittente		+/-	+	+/-	+	+/-	+	+/-
Niemann-Pick type C	+	+	+		+	+	+	+
Xanthomatose cérébro-tendineuse		+	+		+	+	+	+

	autisme	Psychose / schizo- phrénie	Dépre- ssion	Confu- -sion	Hallu- cinations	catatonie	Troubles du comportement	THADA
Adrénoleucodystrophie		+	+		+		+	+
Déficits de synthèse/ transport de la créatine	+	+			+		+	+
Acidémie propionique	+	+			+			
Maladie de Fabry		+	+				+	+
Leucodystrophie métachromatique		+	+			+	+	
Gangliosidose à GM2		+	+		+	+	+	
α-mannosidase		+	+/-	+	+		+	
β-mannosidase							+	+
CLN de type 3	+				+(cas)		+	+
MPS 2	+						+	+
MPS 3	+						+	+
Syndrome de Lesch- Nyhan	+						+	+
Déficit en MAO		+					+	
Syndrome d'hartnup					+		+	

	autisme	Psychose / schizo- phrénie	Dépre- ssion	Confu- sion	Hallu- cinations	catatonie	Troubles du comportement	THADA
Hyperglycinémie sans cétose	+/- (cas)			+			+	+
Maladie de Lafora		+			+			
Déficit en SSADH	+	+			+	+	+	+
Syndrome de SLO	+						+	+
Aspartylgluco- saminurie		+/-					+	+/-
Syndrome MELAS		+/-	+ (cas)	+	+		+	
Syndrome Wolfram		+	+				+	
hyperprolinémie		+						

